



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 101 27 011 A 1

⑮ Int. Cl. 7:  
**A 61 L 27/54**  
A 61 L 29/16

DE 101 27 011 A 1

- ⑯ Aktenzeichen: 101 27 011.9  
⑯ Anmeldetag: 5. 6. 2001  
⑯ Offenlegungstag: 12. 12. 2002

- ⑯ Anmelder:  
Jomed GmbH, 72414 Rangendingen, DE  
⑯ Vertreter:  
Vossius & Partner, 81675 München

- ⑯ Erfinder:  
Wnendt, Stephan, 52066 Aachen, DE; Oepen,  
Randolf von, 72074 Tübingen, DE; Kuttler, Bernd,  
72770 Reutlingen, DE; Lang, Gerhard, 72172 Sulz,  
DE  
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:  
DE 199 10 188 A1  
DE 197 81 971 T1  
EP 09 70 711 A2  
EP 09 23 953 A2  
EP 06 33 032 A1  
WO 01 21 229 A1  
CA 22 35 031

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ Implantate mit FK506  
⑯ Die Erfindung betrifft Implantate, insbesondere intrakavernöse oder intravaskuläre, vorzugsweise zur Behandlung oder Prophylaxe von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen oder Verengungen bzw. Stenosen, insbesondere zur Prophylaxe von Restenose, die in chemisch kovalent oder nicht-kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form FK506 enthalten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung.

DE 101 27 011 A 1

## Beschreibung

- [0001] Die Erfindung betrifft Implantate, insbesondere intrakavernöse oder intravaskuläre, vorzugsweise zur Behandlung oder Prophylaxe von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen oder Verengungen bzw. Stenosen, insbesondere zur Prophylaxe von Restenose, die in chemisch kovalent oder nicht kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form FK506 enthalten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung.
- [0002] Die Bildung arteriosklerotischer Lesionen in den arteriellen Blutgefäßen ist die zugrundeliegende Krankheit für eine große Bandbreite klinischer Symptome, die von Angina pectoris über Claudicatio intermittens zum Myocardinfarkt und dem ischämischen Schlaganfall reichen; alle basierend auf atheroserer Bildung und/oder stenotische Lesionen. Der Begriff stenotische Lesionen bezeichnet die lokale Reduktion des Gefäßlumens auf weniger als 60–70% seines normalen Durchmessers, was wiederum zu einer deutlichen Reduktion der Versorgung des jeweiligen Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen führt. Obgleich die Pharmakotherapie (Statine, ACE-Inhibitoren, gpIIa/IIIb Blocker und Plasminogen-Aktivatoren) insbesondere im Bereich cardiovasculärer Krankheiten innerhalb der letzten Jahrzehnte gute therapeutische Erfolge gezeigt hat, sind immer noch chirurgische Eingriffe (Bypass-Operationen etc.) bei vielen Patienten immer noch notwendig die ein komplettes ischämisches Krankheitsbild entwickelt haben. Im übrigen sind diese Operationen relativ kompliziert und kostenintensiv und beinhalten das Risiko schwerer Komplikationen.
- [0003] Um das Entstehen ischämischer Herzkrankheiten zu verhindern, sind minimal invasive chirurgische Verfahren entwickelt worden. Die Erfindung perkutaner transluminaler Herzkrank-Angioplastie (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty/PTCA) in den späten 70er Jahren war ein großer Durchbruch in der Cardiologie. Bei der PTCA werden aufblasbare Ballons verwendet, die bis zur stenotischen Lesion in den Koronar-Arterien vorgeschoben werden. Diese Ballons werden dann an den jeweiligen Zielpositionen aufgeblasen und erreichen einen Dilatation der stenotischen Region. Ein ähnliches Vorgehen kann auch bei der Dilatation der carotischen oder peripheren Arterien angewandt werden.
- [0004] Trotzdem wurde relativ bald festgestellt, daß sich bei einem relativ großen Anteil der PTCA-Patienten an den Stellen, die mit dem Ballonkatheter dilatiert worden waren, eine wiederauftretende Stenose entwickelte. Es wurde dabei entdeckt, daß diese sogenannte Restenose durch eine Neubildung der vaskulären Architektur der Gewebebeschichtungen. Die Einführung röhrenförmiger vaskulärer Metal Implantate, sogenannter Stents, bei der transluminale Behandlung der Stenose verbesserte die Situation dramatisch. In klinischen Studien (Serruys et al., N. Engl. J. Med. 331 (1994) 489–495) wurde nachgewiesen, daß die Anwendung von Stents an den ballon-dilatierten Stellen das Auftreten der Restenose von ca. 45% auf ca. 30% zu senken vermochte. Obgleich dies bereits als signifikante Verbesserung bei der Verhinderung residualer Restenose anzusehen ist, gibt es immer noch einen deutlichen Anreiz für therapeutische Verbesserungen.
- [0005] Bei detaillierten Studien der Pathophysiologie der Restenose im Stent wurde entdeckt, daß diese sich von der PTCA-induzierten Restenose unterscheidet. Entzündungsreaktionen, Hyperproliferation und die Einwanderung glatter Muskelzellen (smooth muscle cells (SMC's)) sind wichtige Faktoren der Neointima-Bildung, die zur Restenose im Stent führt. Es wurde im Tier-Rostenose-Modell und selbst in menschlichen Gewebe festgestellt, daß die Hyperproliferation der SMC's durch Infiltration der Gewebe um die Aussteifungen des Stents durch Macrophagen und T-Zellen (Grewe et al., J. Am. Coll. Cardiol. 35 (2000) 157–63) In Analogie zu anderen klinischen Indikationen, bei denen Entzündungsreaktionen und Hyperproliferation von Zellen eine Rolle spielen und die durch medikamentöse Behandlung kontrolliert werden können, wurde auch versucht, die Restenose durch Pharmakotherapie zu behandeln. Ausgewählte Wirkstoffe wurden entweder oral oder intravenös gegeben oder durch perforierte Katheter an den Wirkort gebracht. Unglücklicherweise vermochte bis dato keiner dieser Wirkstoffe die Restenose entscheidend reduzieren (Gruberg et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 9 (2000) 2555–2578).
- [0006] Die direkte Abgabe von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen von mit Wirkstoff beschichteten Stents scheint die Methode der Wahl zu sein. Tierversuche und erste Ergebnisse klinischer Versuche mit Wirkstoff beschichteten Stents erwecken den Anschein, das eine verzögerte Freisetzung immunsuppressiver oder antiproliferativer Wirkstoffe das Risiko einer Restenose senken kann. Paclitaxel, ein cytostatischer Wirkstoff und Rapamycin, ein immunsuppressiver Wirkstoff wurden in Tierversuchen getestet. Beide Verbindungen inhibieren die Neointima-Bildung-Herdeg et al., Semin. Intervent. Cardiol. 3 (1998) 197–199; Hunter et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 26 (1997) 199–207; Burke et al., J. Cardio-vasc. Pharmacol., 33 (1999) 829–835; Gallo et al., Circulation 99 (1999) 2164–2170). Trotzdem wurde nach 6 Monaten Implantation beschichteter Stents in Schweinen mit Paclitaxel eine Aufhebung des Effekts beobachtet (Heldman, International Local Drug Delivery Meeting and Cardiovascular Course on Radiation, Geneva, Jan 25–27, 2001). Rapamycin zeigte eine gute Effektivität mit einer kompletten Aufhebung der Restenose in ersten klinischen Anwendungen (Sousa et al., Circulation 103 (2001) 192–195). Andererseits scheint dies Hand in Hand mit einer verlangsamten Heilung der durch Ballon-Angioplastie und Stent-Anwendung verletzten Gefäßwand.
- [0007] Allgemein gesprochen ist ein Gleichgewicht zwischen Heilung der arteriellen Gefäßwand nach Angioplastie und Stent-Anwendung auf der einen Seite und der Eindämmung der Neointima-Bildung von großer Wichtigkeit. Um dieses Gleichgewicht zu erreichen sollten Wirkstoffe verwendet werden, die selektiv mit spezifischen Mechanismen, die zur Neointima-Bildung führen, interferieren.
- [0008] Daher war es Aufgabe der Erfindung Implantate mit günstigen Eigenschaften zur Behandlung und Prophylaxe von Restenose zur Verfügung zu stellen.
- [0009] Gegensatz der Erfindung ist daher ein Implantat enthaltend in chemisch kovalent oder nicht kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form FK506 sowie gegebenenfalls mindestens einen weiteren Wirkstoff.
- [0010] Dabei gilt für jeden im Rahmen dieser Erfindung genannten Wirkstoff, inklusive des Wirkstoffes FK506, daß der Begriff Wirkstoff auch direkte Derivate des Wirkstoffes sowie den Wirkstoff auch in allen Arten von Salzen, Enantiomeren, Razernaten, Basen oder freien Säuren des Wirkstoffes sowie Mischungen daraus.
- [0011] Bevorzugt ist es, wenn das Implantat ein intrakavernöses, vorzugsweise ein intravaskuläres Implantat ist.
- [0012] Dabei versteht man unter intrakavernös innerhalb eines Hohlraums insbesondere innerhalb eines Hohlorgans bzw. Hohlorganen wie Blutgefäßen, Speiseröhren Harnleiter, Gallengängen etc.
- [0013] Unter intravaskulär ist insbesondere der Einsatz in einem Blutgefäß zu verstehen.

# DE 101 27 011 A 1

[0014] Bevorzugt ist es auch, wenn das Implantat zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen, geeignet ist.

[0015] Besonders bevorzugt ist daher ein intrakavernöses, bevorzugt intravaskuläres Implantat zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen, enthaltend in chemisch kovalent oder nicht kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form FK506 sowie gegebenenfalls mindestens ans einen weiteren Wirkstoff.

[0016] Das makrolide Antibiotikum FK506 (Tacrolimus, [35-[3R\*[E(1S\*, 3S\*, 4S\*)], 4S\*, 5R\*, -8S\*, 9E, 12R\*, 14R\*, 15S\*, 16R\*, 18S\*, 19S\*, 26aR\*]]-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 25, 26, 26a-Hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylenethyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,-20,21(4H,23H)-tetrone; Merck index no. 9000.) ist ein für die Transplantationsmedizin entwickelter Wirkstoff. FK506 inhibiert die Abgabe von Interleukin-2 (IL-2) aus T-Zellen und blockt dabei die Abstoßung des Implantats (Grafts) (Wiederrecht et al., Ann. NY Acad Sci. 696 (1993) 9-19). Wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Rapamycin wurde auch FK506 in SMC-Kulturen in Hinblick auf eine Inhibition der Proliferation der glatten Muskelzellen (Mohacsy et al., J. Heart Lung Transplant. 16 (1997) 484-492; Marx et al., Circulation Res., 76 (1995) 412-417) und Migration (Poon et al., J. Clin. Invest. 98 (1996) 2777-2283) untersucht. Generell wurde FK506 von verschiedenen Forschern wegen seiner geringen Potenz als ungeeignet für die Prävention der Restenose eingeschätzt (Mohacsy et al. (1997); Poon et al. (1996); Marx et al., 1995; Dell, Curr Med Chem 5 (1998) 179-194). Mohacsy et al. fanden eine halbmaximale Inhibition der SMC-Proliferation zwischen 100 nM und 1 µM, während Marx et al. bei Konzentrationen bis zu 123 nM gar keinen Effekt beobachteten. Im Gegensatz dazu ist Rapamycin im nanomolaren Konzentrationsbereich aktiv.

[0017] Überraschenderweise hatte es sich aber entgegen der Meinung der Fachwelt gezeigt, daß insbesondere der Einsatz von FK506 als Teil eines Stents aber auch anderer Implantate sehr effektiv in der Behandlung und Prophylaxe von Restenose ist. Gerade die lokale Applikation von FK506 ist günstig zur Verhinderung der Restenose und die Wirkung ist sehr ausbalanciert, denn sie erlaubt auch eine gute Re-Endothelisierung der verletzten Gefäßwand.

[0018] Das könnte möglicherweise mit der immunomodulatorischen Aktivität von FK506 zusammenhängen, die sich in einer halbmaximalen Inhibition der IL-2-Freisetzung bei Konzentrationen um 0,1 nM (Kino et al., J. Antibiot. 40 (1987) 1256-1265) und einem inhibitorischen Effekt auf die SMC-Proliferation bei Konzentrationen um 300-500 nM zeigt.

[0019] Dabei versteht man unter Stenose den Verschluß oder die Verengung eines Gefäßes und unter Restenose, das Wiederauftreten einer Stenose.

[0020] Weiter versteht man hier unter "enthaltend" unter anderem auch eine beispielsweise nicht kovalent gebundene Beschichtung.

[0021] Weiter bezieht sich hier "peripher" insbesondere auf Gefäße bzw. andere Hohlorgane außerhalb des Herzens und der Herzkrankengefäße.

[0022] Unter chemisch nichtkovalent gebunden sind insbesondere Bindungen durch Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken, hydrophobe Wechselwirkungen, Van der Waals-Kräfte etc. zu verstehen.

[0023] Unter physikalisch fixiert ist beispielsweise das Einschließen z. B. durch eine Membran in einem Loch zu verstehen oder sterisches Entrapment durch Wahl der Öffnungsgrößen etc.

[0024] Unter Implantat ist jede Form eines künstlichen Objektes, das (auch nur zeitlich begrenzt) eingebbracht wird, zu verstehen. Insbesondere handelt es sich dabei um intrakavernöse, beispielsweise intravaskuläre Implantate. Beispiele sind Stents, Grafts, Stent Grafts, Graft-Verbinder, Führungsdrähte, Katheterpumpen oder Katheter.

[0025] Unter Sent versteht man im Sinne dieser Erfindung ein längliches, im Inneren hohles Implantat mit mindestens zwei Öffnungen und meist kreisförmigem oder elliptischem aber auch beliebigem anderen Querschnitt (meist aus Metall aber gegebenenfalls auch aus Kunststoffmaterialien bzw. Polymeren von bevorzugt durchbrochener, gitterförmiger Struktur), das in Gefäßen, insbesondere Blutgefäßen implantiert wird, um diese offen bzw. funktionsfähig zu halten.

[0026] Unter Graft versteht man im Sinne dieser Erfindung ein längliches, im Inneren hohles Implantat mit mindestens zwei Öffnungen und meist kreisförmigem oder elliptischem aber auch beliebigem anderen Querschnitt und mit mindestens einer homogenen oder gegebenenfalls aus verschiedenen Strängen gewebten, geschlossenen, für Wasser und/oder korpuskuläre Blutbestandteile undurchlässigen Polymer-Oberfläche, das im allgemeinen als Gefäß-Prothese dient und meist bei beschädigten Gefäßen eingesetzt wird.

[0027] Unter Stent Graft versteht man im Sinne dieser Erfindung die Verbindung zwischen Stent und Graft. Entsprechend ist ein Stent Graft im Grunde eine mit einem Stent verstärkte Gefäß-Prothese (Graft s. o.), wobei die Polymerschicht homogen oder gegebenenfalls aus verschiedenen Strängen gewebt, geschlossen und für Wasser und/oder korpuskuläre Blutbestandteile undurchlässig ist. Im engeren Sinne ist dies ein Stent, der auf mindestens 20% der Oberfläche des Implantats eine durchbrochene (gitterförmige), bevorzugt metallene Außenschicht und mindestens eine innerhalb oder außerhalb dieser Außenschicht liegende homogene oder gegebenenfalls aus verschiedenen Strängen gewebte, geschlossene und für Wasser und/oder korpuskuläre Blutbestandteile undurchlässige Polymerschicht sowie gegebenenfalls (bei außenliegender durchbrochener Schicht) eine weitere innerhalb der Polymerschicht liegende, durchbrochene (gitterförmige) bevorzugt metallene Innenschicht oder eine außen und außerhalb der durchbrochenen Schicht liegende homogene oder gegebenenfalls aus verschiedenen Strängen gewebte, geschlossene und für Wasser und/oder korpuskuläre Blutbestandteile undurchlässige Polymerschicht.

[0028] Unter Graftverbinder versteht man im Sinne dieser Erfindung ein Implantat, daß mindestens zwei Grafts und/oder Stent Grafts miteinander verbindet, aus den für Grafts oder Stent Grafts definierten Materialien besteht und/oder den für diese definierten Aufbau hat und entsprechend mindestens zwei, vorzugsweise 3 oder 4, Öffnungen aufweist, insbesondere eine asymmetrische "T"-Form zeigt.

[0029] Unter Katheter versteht man im Sinne dieser Erfindung ein röhrenförmiges Instrument zur Einführung in Hohlorgane. Im engeren, bevorzugten Sinne sind es Führungs- oder Balonkatheter.

[0030] Unter Katheterpumpe versteht man im Sinne dieser Erfindung einen an seiner Spitze mit einer Pumpe versehe-

# DE 101 27 011 A 1

nen Katheter.

[0031] Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Implantats, wenn das Implantat wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.

5 [0032] Unter Metall bzw. Metall-Legierung im Sinne dieser Erfindung sind insbesondere Stahl bzw. Stahl-Legierungen aber auch Nickel bzw. Nickel-Legierungen zu verstehen, wobei der Begriff Metall bereits von vorneherein auch Metall-Legierungen mitumfaßt.

[0033] Unter durchbrochen sind insbesondere gitterförmige Strukturen zu verstehen.

10 [0034] Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Implantats, wenn das Implantat wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.

15 [0035] Bei einer bevorzugten Ausführungsform weist das Implantat wenigstens eine Polymerschicht auf, die ganz oder teilweise eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche, vorzugsweise eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, gegebenenfalls gitterförmige, Struktur, bedeckt.

20 [0036] Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist das Implantat wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche und wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche auf.

25 [0037] Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn bei diesem Implantat die aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende Schicht oder Oberfläche eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, gegebenenfalls gitterförmige, Struktur ist und/oder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche homogen geschlossen oder gewebt ist und/oder wasser- oder korpuskelundurchlässig ist und/oder die Abfolge der Schichten und Oberflächen von Außen nach Innen Metall-Polymer, Polymer-Metall, Metall-Polymer-Metall oder Polymer-Metall-Polymer ist und/oder entweder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche nicht chemisch (kovalent oder nichtkovalent) mit der aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehenden Schicht oder Oberfläche verbunden ist oder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche mittels eines Klebstoffes mit der aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehenden Schicht oder Oberfläche verbunden ist.

30 [0038] Es ist weiter bevorzugt, wenn das im Rahmen der Implantate verwendete Polymer ausgewählt ist aus Dacron; Polytetrafluorethylen (PTFE/Teflon), ausdehnbar (expandable/ePTFE) oder nicht ausdehnbar; oder Polyurethan; vorzugsweise aus Polytetrafluorethylen (PTFE), ausdehnbar (expandable/ePTFE) oder nicht ausdehnbar; oder Polyurethan; insbesondere aus ePTFE.

35 [0039] Es ist auch eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, wenn das Implantat ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft, ein Graft-Verbinder, ein Führungsdraht, ein Katheter oder eine Katheterpumpe, vorzugsweise ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft oder ein Graft-Verbinder, insbesondere ein Stent oder ein Stent Graft, ist.

[0040] Es ist besonders bevorzugt, wenn das erfindungsgemäße Implantat mit FK506 beschichtet ist.

40 [0041] Eine lokale Anwendung von FK506 wird durch direkte Abgabe von der wirkstoffbeladenen Oberfläche eines koronaren oder peripheren Stents. Eine wirkstoffbeladene Oberfläche eines Stents kann durch Verwendung verschiedener technologischer Ansätze erreicht werden. Jeder dieser Ansätze kann so durchgeführt werden, daß der Wirkstoff von der Oberfläche entweder in einem kurzen (Stunden) oder einem ausgedehnten Zeitraum (Tage) freigesetzt wird. Die Freisetzungskinetik kann dadurch angepaßt werden, daß spezifische Modifikationen an der Oberfläche vorgenommen werden, z. B. hydrophobe oder hydrophile Seitenketten eines polymeren Trägers oder eine keramische Oberfläche.

## Keramische Beschichtung

45 [0042] Eine  $\text{AlO}_2$ -Beschichtung (Patentanmeldungen-DE-198 55 421, DE 199 10 188, WO 00/25841) mit poröser Oberfläche kann mit FK506 mit Mengen zwischen 250  $\mu\text{g}$  und 10 mg entweder durch Eintauchen, Aufsprühen oder eine vergleichbare Technik beladen werden. Die Dosis des Wirkstoffes hängt von der Art des Zielgefäßes und dem Zustand des Patienten ab und wird so gewählt, daß Proliferation, Migration und T-cell-Antwort auseinander inhibiert werden, ohne daß der Heilungsprozeß behindert wird. FK506 kann als wässrige oder organische Lösung, beispielsweise in DMSO, DMF und methanol, verwendet werden. Nach dem Sprühen oder Eintauchen (unter schwachem Vakuum) wird der behandelte Stent getrocknet und der Vorgang 3–10mal wiederholt. Nach dem letzten Trockenschritt wird der Stent 1 min lang bei Raumtemperatur in Wasser oder isotonischer Saline gespült und anschließend wieder getrocknet. Der Wirkstoffgehalt kann nach herauslösen des Wirkstoffs mit einem geeigneten Lösungsmittel durch Standardmethoden (HPLC, LC-MS) analysiert werden. Freisetzungskinetiken können unter Verwendung einer Standard-Freisetzungsmessapparatur gemessen werden.

## ePTFE Membran: Stent Graft

60 [0043] Hier wird ein zu oben beschrieben identischer Ansatz verwendet. FK506 wird in den Vertiefungen der porösen ePTFE-Membran absorbiert.

## Allgemeine polymerische Beschichtung

65 [0044] Verschiedene Polymere sind für eine Wirkstoffbeladung geeignet: Methacrylate-Polymere, Polyurethan-Beschichtungen, ePTFE-Beschichtungen. Der Wirkstoff kann entweder auf die End-Oberfläche aufgetragen werden (s. o.) oder wird direkt der Polymerisationslösung beigegeben. In den übrigen Details entspricht dieser technische Ansatz den oben bereits beschriebenen.

# DE 101 27 011 A 1

## Mechanischer Ansatz

[0045] Der mechanische Ansatz beruht auf Löchern, die in die Stent-Streben mittels eines Schneid-Lasers eingebracht werden. Diese Löcher können dann mit FK506 gefüllt werden. Der mechanische (Löcher)-Ansatz kann mit einer dünnen bioabbaubaren Beschichtung kombiniert werden, die selbst wirkstoffbeladen ist. Nach einer anfänglichen Freisetzung aus der bioabbaubaren Beschichtung kann aus den wirkstoffgefüllten Löchern langfristig Wirkstoff freigesetzt werden. In den übrigen Details entspricht dieser technische Ansatz den oben bereits beschriebenen.

5

[0046] Entsprechend ist es eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfundungsgemäßen Implantats, wenn das Implantat einen keramischen Überzug, insbesondere aus  $\text{AlO}_2$ , aufweist, an den FK506 gebunden ist.

10

[0047] Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfundungsgemäßen Implantats, wenn das Implantat einen polymeren Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan oder PTFE, insbesondere ePTFE, aufweist, an den FK506 gebunden ist oder in dem FK506 vor Aufbringung des Überzugs gelöst wurde.

10

[0048] Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfundungsgemäßen Implantats, wenn das Metall des Implantats mittels Laser eingebrachte Vertiefungen aufweist, die mit FK506 gefüllt sind. Dabei ist es besonders günstig, wenn das mit FK506-gefüllten Löchern verschene Metall oder mindestens die Löcher mit einem biologisch abbaubaren Polymermaterial überzogen wird/werden, wobei gegebenenfalls FK506 an den polymeren Überzug gebunden wird oder FK506 vor der Polmerisation des Überzugs in dem Polymermaterial gelöst wurde.

15

[0049] Bei einer anderen sehr günstigen Ausführungsform des erfundungsgemäßen Implantats ist das Implantat herstellbar durch ein Verfahren, bei dem

20

- a) ein wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, das mit einem keramischen Überzug, insbesondere aus  $\text{AlO}_2$ , überzogen wird, eingesetzt wird

25

oder

- b) ein wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10 eingesetzt wird,

30

oder

- c) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, das mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan oder ePTFE, überzogen wird, eingesetzt wird

35

oder

- d) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10 mit wenigstens einer aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehenden, homogenen oder aus verschiedenen Strängen gebildeten, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche, in die mittels eines Lasers Vertiefungen eingebracht werden, die mit FK506 gefüllt werden, und dann das Implantat mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden bioabbaubaren Überzug überzogen wird, eingesetzt wird,

40

- e) dann das Implantat gemäß a), b), c) oder d) mit einer FK506-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel-in-Kontakt gebracht wird, beispielsweise durch-Beträufeln; Besprühen oder Eintauchen gegebenenfalls unter Vakuum,

45

- f) dann gegebenenfalls das Implantat getrocknet wird, vorzugsweise bis zur Entfernung des Lösungsmittels aus Schritt e),

45

- g) dann gegebenenfalls Schritt e) gegebenenfalls gefolgt von Schritt f) wiederholt wird, vorzugsweise mehrfach, insbesondere 3- bis 10-fach, sowie

50

- h) gegebenenfalls anschließend das Implantat ein- oder mehrfach mit Wasser oder isotoner Saline gespült wird und

- i) gegebenenfalls anschließend getrocknet wird.

50

[0050] Dabei ist bevorzugt, wenn bei der Herstellung dieses so herstellbaren erfundungsgemäßen Implantats in Schritt e) FK506 in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Methanol, insbesondere in einer Konzentration von 10 mg FK506 in 3 ml Methanol und/oder in Schritt e) das Implantat unter Vakuum vorzugsweise über Nacht durch Eintauchen mit einer FK506-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird und/oder die Schritte f) und/oder g) nicht ausgeführt werden und/oder bei Schritt h) das Implantat mehrfach mit Saline gewaschen wird und/oder in Schritt i) das Implantat über Nacht getrocknet wird.

55

[0051] In einer alternativen besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist bevorzugt, wenn bei der Herstellung dieses wie oben beschrieben herstellbaren erfundungsgemäßen Implantats in Schritt e) das Implantat, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht wird, FK506-Lösung, vorzugsweise steril, in das Gefäß gefüllt wird, dieses mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbaren Verschluß verschlossen wird, ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, perforiert durch den Verschluß gesteckt wird, ein Vakuum angelegt und vorzugsweise die FK506-Lösung bewegt wird und abschließend, vorzugsweise nach Ablauf von ca. 12 h, das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr ent-

60

65

# DE 101 27 011 A 1

fernt wird und/oder in Schritt e) FK506 in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Methanol, insbesondere in einer Konzentration von 3,3 mg FK506 in 1 ml Methanol und/oder daß das Implantat bis zum Einsatz im vorzugsweise sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt e) verbleibt und/oder die Schritte f) bis i) unterbleiben.

5 [0052] Bei einer anderen sehr günstigen Ausführungsform des erfundungsgemäßen Implantats ist das Implantat herstellbar durch ein Verfahren, bei dem vor Bildung wenigstens einer aus einem Polymer bestehenden, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche oder eines polymeren Überzugs des Implantats FK506 im Polymerisations-Material gelöst wurde.

[0053] Es ist weiter besonders bevorzugt, wenn nach Implantierung des erfundungsgemäßen Implantats FK506 freigesetzt wird. Dabei ist besonders günstig, wenn die Freisetzung verzögert erfolgt. Dabei ist es eine besonders bevorzugte 10 Ausführungsform der Erfindung, wenn FK506 vom Implantat über einen Zeitraum von 24 h, vorzugsweise 48 h, insbesondere mehr als 96 h nach Implantierung freigesetzt wird. Insbesondere ist auch günstig, wenn das FK506 vom Implantat nach Implantation

- 15 a) innerhalb von < 48 h oder
- b) über mindestens 48 h, vorzugsweise über mindestens 7 Tage, insbesondere über mindestens 2 bis zu 21 Tagen freigesetzt wird, oder daß
- c) das Implantat beide Freisetzungsmuster a) und b) zeigt.

[0054] Gerade letztere Variante ist dann zu erreichen, wenn man zwei verschiedene Arten der Beschichtung, Bindung 20 oder physikalischen Fixierung wählt. Ein Beispiel sind die mit FK506-beladenen bioabbaubaren Membranen versiegelten Laserlöcher mit FK506. Nach rascher Freisetzung aus der Membran wird langfristig aus den Löchern freigesetzt.

[0055] Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, wenn im Implantat mindestens ein weiterer Wirkstoff enthalten ist, vorzugsweise ein pharmazeutischer Wirkstoff, insbesondere eine Wirkstoff ausgewählt aus den folgenden Wirkstoffen bzw. deren Derivaten

25 (Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Hydralazin; Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipin oder Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Blocker; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors;

30 (Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder anderen Corticosteroiden; 17-beta-Östradiol; Cyclosporin; Mycophenol-Säure; VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Tranilast; Meloxicam, Celebrex, Vioxx oder COX-2 Antagonisten; Indomethacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen oder COX-1-Inhibitoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitors-1) oder Serpinen; Thrombin Inhibitoren, beispielsweise Hirudin, Hirulog, Agratrobaban, PPACK; Interleukin-10;

35 (Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Cisplatin; Vinblastin; Mitoxantron; Combretastatin A4; Topotecan; Methotrexat; Flavopiridol; Actinomycin D; Rheopro/Abciximab oder Probucol.

40 [0056] Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 1, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 24–72 h nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 2, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 48 h–21 Tagen nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 3, dieser vom Implantat innerhalb von 14 Tagen bis 3 Monaten nach Implantation freigesetzt wird.

45 [0057] Ein weiter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfundungsgemäßen Implantats, bei dem vor-Bildung wenigstens einer aus einem Polymer bestehenden, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche oder eines polymeren Überzugs des Implantats FK506 im Polymerisations-Material gelöst wurde.

[0058] Ein weiter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfundungsgemäßen Implantats mit folgenden Schritten:

50 a) ein wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, das mit einem keramischen Überzug, insbesondere aus AlO<sub>2</sub>, überzogen wird,

55 oder

60 b) ein wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10,

oder

65 c) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, das mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan oder ePTFE, überzogen wird,

oder

# DE 101 27 011 A 1

d) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10 mit wenigstens einer aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehenden, homogenen oder aus verschiedenen Strängen gebildeten, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche, in die mittels eines Lasers Vertiefungen eingebracht werden, die mit FK506 gefüllt werden, und dann das Implantat mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden vorzugsweise bioabbaubaren Überzug überzogen wird,

5

wird eingesetzt,

- e) dann wird das Implantat gemäß a), b), c) oder d) mit einer FK506-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht, beispielsweise durch Beträufeln, Sprühen oder Eintauchen, gegebenenfalls unter Vakuum,
- f) dann wird gegebenenfalls das Implantat getrocknet, vorzugsweise bis das Lösungsmittel aus Schritt e) verdampft ist,
- g) dann wird gegebenenfalls Schritt e) gegebenenfalls gefolgt von Schritt f), vorzugsweise mehrfach, insbesondere 3- bis 10fach, wiederholt sowie
- h) gegebenenfalls wird anschließend das Implantat ein- oder mehrfach mit Wasser oder isotoner Saline gespült und
- i) gegebenenfalls wird anschließend getrocknet.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

[0059] Besonders bevorzugt ist dieses Verfahren, wenn in Schritt e) FK506 in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Methanol, insbesondere in einer Konzentration von 10 mg FK506 in 3 ml Methanol und/oder daß in Schritt e) das Implantat unter Vakuum vorzugsweise über Nacht durch Eintauchen mit einer FK506-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird und/oder daß die Schritte f) und/oder g) nicht ausgeführt werden und/oder daß bei Schritt h) das Implantat mehrfach mit Saline gewaschen wird und/oder daß in Schritt i) das Implantat über Nacht getrocknet wird.

[0060] Eine besonders bevorzugte Alternative des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt vor, wenn in Schritt e) das Implantat, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht wird, FK506-Lösung, vorzugsweise steril, in das Gefäß gefüllt wird, dieses mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen wird, ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, perforierend durch den Verschluß gesteckt wird, ein Vakuum angelegt und vorzugsweise die FK506-Lösung in Bewegung gehalten wird und abschließend vorzugsweise nach Ablauf von ca. 12 h das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt wird und/oder daß in Schritt e) FK506 in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Methanol, insbesondere in einer Konzentration von 3,3 mg FK506 in 1 ml Methanol und/oder daß das Implantat bis zum Einsatz im sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt e) verbleibt und/oder daß die Schritte f) bis i) unterbleiben.

[0061] Diese Verfahrensalternative ist besonders günstig, bisher völlig unbekannt und sowohl in den Kosten, als auch Herstellungszeit und -schritten äußerst vorteilhaft, zumal das Implantat sofort bereits steril verpackt entsteht. Es ist auch generell anwendbar und natürlich nicht auf FK506 beschränkt sondern funktioniert mit einer großen Vielzahl von Wirkstoffen. Gerade an solchen günstigen und einfachen Verfahren herrscht aber Mangel, so daß hier eine Aufgabe liegt.

[0062] Ein weiterer separater Gegenstand der Anmeldung ist daher ein im folgenden generelles genanntes Verfahren zur Herstellung mit Wirkstoffen beschichteter Implantate mit folgenden Schritten:

- a) das Implantat wird, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht
- b) vorzugsweise sterile Wirkstofflösung, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel mit geringem Dampfdruck, in besondere in Alkohol wie Methanol oder Ethanol, wird in das Gefäß eingebracht.
- c) das Gefäß wird mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen,
- d) ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, wird perforierend durch den Verschluß gesteckt wird,
- e) gegebenenfalls wird ein Vakuum angelegt, wobei vorzugsweise die Wirkstoff-Lösung bewegt wird,
- f) abschließend, vorzugsweise nach Ablauf von ca. 12 h, wird das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt und
- g) gegebenenfalls das Implantat bis zum Einsatz im vorzugsweise sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt a) belassen.

[0063] Dabei ist für dieses generelle Verfahren günstig, wenn das Implantat von Schritt a) mindestens eine metallische durchbrochene oder geschlossene Oberfläche oder Schicht aufweist, eine keramische Beschichtung aufweist, eine polymere Beschichtung aufweist und/oder mindestens eine polymere, durchbrochene oder geschlossene Oberfläche oder Schicht aufweist.

[0064] Ebenso bevorzugt ist das generelle Verfahren für ein Implantat, das ein Stent, Stent Graft, Graft, Graftverinder, Polymeroberflächen-Stent oder Katheter ist.

[0065] Bevorzugt ist das generelle Verfahren weiter, wenn der Wirkstoff ausgewählt ist aus pharmazeutischen Wirkstoffen wie beispielsweise Immunsuppressiva oder Antibiotika, vorzugsweise ausgewählt ist aus den folgenden Wirkstoffen bzw. deren Derivaten

(Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Hydralazin; Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipin oder Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Blocker; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin um-

# DE 101 27 011 A 1

wandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors;  
(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder Corticosteroiden; FK506 (Tacrolimus); 17-beta-Östradiol; Cyclosporin; Mycophenol-Säure; VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Tranilast; Meloxicam, Celebrex, Vioxx oder COX-2 Antagonisten; Indomethacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen oder COX-1-Inhibitoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitor-1) oder Serpinen; Thrombin Inhibitoren, beispielsweise Hirudin, Hirulog, Agratroban, PPACK; Interleukin-10;  
(Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Cisplatin; Vinblastin; Mitoxantron; Combretastatin A4; Topotecan; Methotrexat; Flavopiridol; Actinomycin D; Rheopro/Abciximab oder Probucol  
insbesondere ausgewählt ist aus  
(Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors;  
(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder Corticosteroiden; FK 506 (Tacrolimus); VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitor-1) oder Serpinen;  
(Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Mitoxantron; Combretastatin A4; Flavopiridol;  
[0066] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfundungsgemäßen Implantats zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen.  
[0067] Ein weiterer wichtiger Gegenstand der Anmeldung ist die im folgenden FK506-Verwendung genannte Verwendung von FK506 zur Beschichtung oder zur Herstellung eines Implantats zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen.  
[0068] Bevorzugt ist es für die FK506-Verwendung, wenn das Implantat ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft, ein Graft-Verbinder, ein Führungsdrat, ein Katheter oder eine Katheterpumpe, vorzugsweise ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft oder ein Graft-Verbinder, insbesondere ein Stent oder ein Stent Graft bzw. ein Polymeroberflächen-Stent, ist.  
[0069] Weiter ist es für die FK506-Verwendungen günstig, wenn das FK506 am Implantat so gebunden oder angebracht ist, daß es nach Implantierung vom Implantat, vorzugsweise verzögert, freigesetzt wird.  
[0070] Ein weiterer separater Gegenstand der Anmeldung ist die Verwendung von FK506 zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen. Wie oben ausgeführt hat hier FK506 – wie im Rahmen dieser Anmeldung herausgefunden, besonders günstige Eigenschaften.  
[0071] Im Rahmen der Erfindung hat sich für FK506 besonders ein eine Polymerschicht aufweisender oder aus Polymeren bestehender Stent beziehungsweise ein Graft oder ein Stent Graft bewährt. Derartige Implantate, im Rahmen dieser Erfindung zusammenfassend als Polymeroberflächen-Stents bezeichnet, sind bisher noch nicht mit Wirkstoff-Beschichtung angewandt worden. Aber gerade dazu eignen sie sich ausweislich der im Rahmen dieser Anmeldung gemachten Untersuchungen hervorragend, da sie leicht mit Wirkstoff zu beladen sind und dann den Wirkstoff gleichmäßig und effektiv wieder abgeben. Diese Eigenschaft ist aber nicht auf FK506 beschränkt, so daß ein weiterer separater Gegenstand der Anmeldung ein Polymeroberflächen-Stent enthaltend in chemisch kovalent oder nicht kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form mindestens einen physiologisch und/oder pharmazeutisch wirksamen Wirkstoff ist. Im Sinne dieser Erfindung-versteht man unter-Polymeroberflächen-Stent ein intravaskuläres Implantat im Sinne der Erfindung, das eine Polymeroberfläche aufweist. Im weiteren Sinne umfassen Polymeroberflächen-Stents damit Grafts sowie Stent Grafts, Graftverbinder, mit Polymeren beschichtete oder aus Polymeren bestehende Stents, im engeren Sinne mit Polymeren beschichtete oder aus Polymeren bestehende Stents, sowie Stent Grafts.  
[0072] Für der Polymeroberflächen-Stent ist es bevorzugt, wenn der Wirkstoff ausgewählt ist aus pharmazeutischen Wirkstoffen wie beispielsweise Immunsuppressiva oder Antibiotika, vorzugsweise ausgewählt ist aus den folgenden Wirkstoffen bzw. deren Derivaten  
(Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Hydralazin; Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipin oder Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Blocker; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors;  
(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder Corticosteroiden; FK 506 (Tacrolimus); 17-beta-Östradiol; Cyclosporin; Mycophenol-Säure; VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Tranilast; Meloxicam, Celebrex, Vioxx oder COX-2 Antagonisten; Indomethacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen oder COX-1-Inhibitoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitor-1) oder Serpinen; Thrombin Inhibitoren, beispielsweise Hirudin, Hirulog, Agratroban, PPACK; Interleukin-10;  
(Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Cisplatin; Vinblastin; Mitoxantron; Combretastatin A4; Topotecan; Methotrexat; Flavopiridol; Actinomycin D; Rheopro/Abciximab oder Probucol  
insbesondere ausgewählt ist aus

# DE 101 27 011 A 1

(Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors;

5

(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder Corticosteroiden; FK 506 (Tacrolimus); VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitor-1) oder Serpinen;

10

(Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Mitoxantron; Combretastatin A4; Flavopiridol; und/oder daß der Polymeroberflächen-Stent mindestens zwei, vorzugsweise 2 oder 3 physiologisch und/oder pharmazeutisch wirksame Wirkstoffe ausgewählt aus einer der Gruppen 1 bis 3 enthält, vorzugsweise maximal einen Wirkstoff aus einer Gruppe.

[0073] Für eine weitere bevorzugte Ausführungsform dieses Polymeroberflächen-Stents gilt, daß, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus voranstehender Gruppe 1, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 24–72 h nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus voranstehender Gruppe 2, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 48 h–21 Tagen nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus voranstehender Gruppe 3, dieser vom Implantat innerhalb von 14 Tagen bis 3 Monaten nach Implantation freigesetzt wird.

15

[0074] Generell gilt für erfindungsgemäße Polymeroberflächen-Stents, daß alle vorstehend beschriebenen Ausführungsformen und -arten, Herstellungsverfahren und Verwendungen des speziell FK506 enthaltenden Implantats auch für den erfindungsgemäßen Polymeroberflächen-Stent bevorzugt und damit Gegenstände dieser Erfindung sind, solange die Ausführungsformen noch Polymeroberflächen-Stents sind.

20

[0075] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Behandlung eines Menschen oder Tieres, der oder das diese Behandlung benötigt, mit oder durch ein erfindungsgemäßes Implantat oder einen Polymeroberflächen-Stent.

[0076] Im folgenden Abschnitt wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

25

## Beispiele und Abbildungen

### Abbildungen

30

[0077] Abb. 1 zeigt.

[0078] Die Freisetzung von FK506 aus einem koronaren Stent Graft, bei dem die aus ePTFE bestehende Oberfläche mit FK506 mit beladen wurde.

### Beispiele

35

#### Beispiel 1

##### Beladung interessanter Verbindungen auf Stent Grafts

40

[0079] Alle Werte sind in µg angegeben.

45

50

55

60

65

Tabelle 1

Wirkstoff / Stent-A t	FK 506 (Tacrolimus)	Vinblastin	Paclitaxel (Taxol)	Cisplatin	Mitoxantron
<b>A</b>	1382	74	128	15*	116
	1671	125	155	14*	142
	1625	238	148	14*	113
	<b>1559</b>	<b>146</b>	<b>144</b>	<b>14</b>	<b>124</b>
<b>Durch- schnitt</b>	<b>B</b>	18			
		16			
		21			
	<b>Durch- schnitt</b>	<b>18</b>			
<b>C</b>	194				
	165				
	<b>Durch- schnitt</b>	<b>180</b>			

\* gemessen durch AAS

35 A: Versuche mit gelösten Feststoffen, bei denen Stent Grafts mit einer Teflon-Polymerschicht in die Lösung eingetaucht wurden.

40 B: Versuche mit i.v.-Lösungen, bei denen Stent Grafts mit einer Teflon-Polymerschicht in die Lösung eingetaucht wurden.

45 C: Versuche mit i.v.-Lösungen, bei denen Stents mit Polyurethan (SELFIX light) in die Lösung eingetaucht wurden.

## Beispiel 2

50 Freisetzungsmuster verschieden hergestellter erfindungsgemäßer Stent Grafts wie auch allgemeiner Polymeroberflächen-Stents

55 [0080] Alle Werte sind in µg angegeben.

[0081] Für die Analyse der Wirkstoff-Freisetzung wurde ein Stent bei 37°C in 10 ml PBS-Puffer (stabilisiert mit Na-Azid) at 37°C inkubiert. Nach Ablauf definierter Zeitabschnitte wurden 2 x 1 ml der Lösung entfernt und analysiert. Diese 2 ml wurden durch frischen PBS-Puffer (stabilisiert mit Na-Azid) ersetzt.

[0082] In den Tabellen ist der gesamte freigesetzte Gehalt an Wirkstoff in der Lösung angegeben. Das bedeutet, daß die Menge an Wirkstoff in dem für die Analyse entnommenen Puffervolumen zu der am nachfolgenden Zeitpunkt entnommenen Menge hinzugaddiert wurde.

## DE 101 27 011 A 1

Tabelle 2

Vinblastin	nach 1 h	nach 3 h	nach 8 h	nach 24 h	nach 96 h nach 72 h
Wirkstoff/ Art					
A	73 und 75 Schnitt: <b>74</b>	108 und 114 Schnitt: <b>109</b>	121 und 126 Schnitt: <b>124</b>	106 und 120 Schnitt: <b>113</b>	132 und 140 (96h) Schnitt: <b>136</b>
	37 und 41 Schnitt: <b>39</b>	48 und 51 Schnitt: <b>50</b>	47 und 58 Schnitt: <b>42</b>	57 und 62 Schnitt: <b>60</b>	56 und 57 (72h) Schnitt: <b>57</b>
	80 und 86 Schnitt: <b>83</b>	99 und 104 Schnitt: <b>102</b>	108 und 117 Schnitt: <b>113</b>	117 und 127 Schnitt: <b>122</b>	113 und 121 (72h) Schnitt: <b>117</b>

A: Versuche mit gelösten Feststoffen, bei denen Stent Grafts mit einer Teflon-Polymerschicht in die Lösung eingetaucht wurden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## DE 101 27 011 A 1

Tabelle 3

FK 506 (Tacrolimus)	nach 1 h	nach 3 h	nach 8 h	nach 24 h	nach 96 h	nach 192 h
<b>Wirkstoff/ Art</b>						
A	14 und 13 Schnitt: 14	62 und 62 Schnitt: 62	92 und 99 Schnitt: 95	148 und 145 Schnitt: 147	145 und 151 Schnitt: 148	195 und 198 Schnitt: 196
<b>1. Stent</b>						
	<b>nach 1 h</b>	<b>nach 3 h</b>	<b>nach 8 h</b>	<b>nach 24 h</b>	<b>nach 96 h</b>	
A	34 und 26 Schnitt: 30	56 und 57 Schnitt: 57	82 und 78 Schnitt: 80	108 und 109 Schnitt: 109	159 und 164 Schnitt: 161	
<b>2. Stent</b>						
	<b>nach 1 h</b>	<b>nach 3 h</b>	<b>nach 8 h</b>	<b>nach 24 h</b>	<b>nach 96 h</b>	
A	12 und 9 Schnitt: 11	47 und 43 Schnitt: 45	101 und 93 Schnitt: 95	154 und 155 Schnitt: 154	184 und 190 Schnitt: 187	
<b>3. Stent</b>						

A: Versuche mit gelösten Feststoffen, bei denen Stent Grafts mit einer Teflon-Polymerbeschichtung in die Lösung eingetaucht wurden.

45

50

55

60

65

DE 101 27 011 A 1

Tabelle 4

FK 06 (Tacrolimus)	nach 1 h	nach 3 h	nach 8 h	nach 24 h	nach 96 h	
<b>Wirksstoff/ Art</b>						
C	19 und 20 Schnitt: 20	25 und 26 Schnitt: 26	33 und 33 Schnitt: 33	41 und 39 Schnitt: 40	43 und 38 Schnitt: 41	
<b>1. Stent</b>						
	<b>nach 1 h</b>	<b>nach 3 h</b>	<b>nach 8 h</b>	<b>nach 24 h</b>	<b>nach 96 h</b>	<b>nach 264 h</b>
<b>C</b>	20 und 27 Schnitt: 24	21 und 24 Schnitt: 22	26 und 30 Schnitt: 28	34 und 31 Schnitt: 32	37 und 35 Schnitt: 36	<b>85</b>
<b>2. Stent</b>						
	<b>nach 367 h</b>					
	88 und 94 Schnitt: 91					

C: Versuche mit i.v.-Lösungen, bei denen Stents mit Polyurethan (SELFIX light) in die Lösung eingetaucht wurden.

Tabelle 5

Paclitaxel	nach 1 h	nach 3 h	nach 8 h	nach 24 h	nach 96 h	nach 192 h
<b>Wirkstoff/Art</b>						
A	0.14 und 0.23 Schnitt: 0.19	0.46 und 0.53 Schnitt: 0.50	1.42 und 1.25 Schnitt: 1.34	1.65 und 1.42 Schnitt: 1.54	1.42 und 1.93 Schnitt: 1.68	2.22 und 2.24 Schnitt: 2.23
	0.42 und 0.52 Schnitt: 0.47	0.90 und 0.90 Schnitt: 0.90	1.16 und 1.21 Schnitt: 1.19	2.44 und 2.40 Schnitt: 2.42	2.79 und 2.78 Schnitt: 2.79	
	0.20 und 0.16 Schnitt: 0.18	0.51 und 0.95 Schnitt: 0.73	0.89 und 0.94 Schnitt: 0.92	2.26 und 2.27 Schnitt: 2.27	2.82 und 2.82 Schnitt: 2.82	

A: Versuche mit gelösten Feststoffen, bei denen Stent Grafts mit einer Teflon-Polymerbeschichtung in die Lösung eingetaucht wurden.

DE 101 27 011 A 1

Tabelle 6

<b>Cisplatin</b>	<b>nach 1 h</b>	<b>nach 3 h</b>	<b>nach 8 h</b>	<b>Nach 24 h</b>
<b>Wirkstoff/ Art:</b>				
<b>A</b>	11.7 und 11.9  Schnitt: <b>11.8</b>	15.4 und 15.4  Schnitt: <b>15.4</b>	16.3 und 16.5  Schnitt: <b>16.4</b>	16.1 und 15.9  Schnitt: <b>16.0</b>
	5.7 und 5.4  Schnitt: <b>5.5</b>	7.8 und 7.7  Schnitt: <b>7.8</b>	9.9 und 9.8  Schnitt: <b>9.8</b>	10.9 und 11.1  Schnitt: <b>11.0</b>
	10.0 und 10.0  Schnitt: <b>10.0</b>	11.4 und 11.8  Schnitt: <b>11.6</b>	12.2 und 12.3  Schnitt: <b>12.2</b>	12.4 und 12.2  Schnitt: <b>12.3</b>

A: Versuche mit gelösten Feststoffen, bei denen Stent Grafts mit einer Teflon-Polymerschicht in die Lösung eingetaucht wurden.

Tabelle 7

<b>Mitoxantron</b>	<b>nach 1 h</b>	<b>nach 3 h</b>	<b>nach 8 h</b>	<b>nach 24 h</b>
<b>Wirkstoff/ Art</b>				
<b>A</b>	57 und 86  Schnitt: <b>71</b>	55 und 52  Schnitt: <b>54</b>	49 und 47  Schnitt: <b>48</b>	42 und 49  Schnitt: <b>45</b>
	70 und 74  Schnitt: <b>72</b>	80 und 83  Schnitt: <b>81</b>	80 und 82  Schnitt: <b>81</b>	72 und 75  Schnitt: <b>74</b>
	29 und 27  Schnitt: <b>28</b>	25 und 27  Schnitt: <b>26</b>	23 und 21  Schnitt: <b>22</b>	24 und 29  Schnitt: <b>27</b>

A: Versuche mit gelösten Feststoffen, bei denen Stent Grafts mit einer Teflon-Polymerschicht in die Lösung eingetaucht wurden.

Beispiel 3

Herstellungsverfahren (1) für FK506

- 10 mg FK506 werden in 3 ml Methanol gelöst
- Die Implantate werden unter Vakuum über Nacht bei Raumtemperatur in die Lösung getautcht.
- Dreimal 1 Minute mit Saline waschen
- Trocknen über Nacht.

Beispiel 4

- 65 Neues Alternatives Herstellungsverfahren (2) (u. a. für FK506 aber auch für andere Wirkstoffe anwendbar) insbesondere zur Herstellung steriler Stents, Stent Grafts oder bzw. Polymeroberflächen-Stents
- Es werden kleine Injektionsflaschen verwendet, die nicht sehr viel größer als der Stent sind.

# DE 101 27 011 A 1

- Sterile koronare Stent Grafts (CSG's) werden steril in die sterilen Injektionsflaschen gegeben.
- 0,5 ml steril-filtrierter FK506-Lösung (3.3 mg/ml in Methanol) werden in die Flasche hinzugegeben.
- Die Flaschen werden mit Gummi-Stopfen verschlossen.
- Eine sterile Injektions-Kaniüle mit steriles Filter wird durch die Mitte des Gummi-Stopfens gestochen.
- Die Flaschen werden in einem Exsikator unter Vakuum horizontal auf einem Rollengerät aufgestellt.
- Die Flaschen werden über Nacht unter Vakuum gerollt.
- Die Injektions-Nadel wird entfernt.
- Es wird nicht gespült.
- Die sterilen CSG's sind einsatzbereit.

5

10

## Beispiel 5

Eine Auswahl möglicher Wirkstoffe für einen wirkstoff-freisetzenden Stent, insbesondere mit mehreren Schichten, beispielsweise Polymeroberflächen-Stents, bzw. Stent Grafts etc.

15

[0083] Die Beladungsmethoden werden als technische Ansätze unten beschrieben.

[0084] Die aufgezählten Wirkstoffe umfassen auch Derivate sowie alle Arten von Salzen, Enantiomeren, Razematen, Basen oder freien Säuren.

[0085] Besonders interessant sind hier Stents, Stent Grafts bzw. Polymeroberflächen-Stents, die mindestens einen, zwei oder drei der unten aufgezählten Wirkstoffe enthalten und entsprechend freisetzen.

20

[0086] Dabei werden die aufgezählten Wirkstoffe nach Ihrem bevorzugten Freisetzungsprofil, bzw. dem Freisetzungszeitraum in die Gruppen 1–3 eingeteilt.

[0087] Bevorzugt ist es dabei auch, wenn die Stents, Stent Grafts bzw. Polymeroberflächen-Stents Wirkstoffe aus verschiedenen Gruppen enthalten.

25

### Phase I - Vasodilation (Gruppe 1)

**Wirkstoffe, die innerhalb der ersten 24–72 h nach Setzen des Stents freigesetzt werden.**

30

#### Wirkstoff

Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin, NO-donoren allgemein

35

Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase wie BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamin)

40

#### Hydralazin

Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipine und andere  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal-Blocker

45

Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril und andere Inhibitoren der angiotensin-umwandelnden Enzyme

Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan und andere Angiotensin II –Rezeptor Antagonisten

50

55

60

65

**Phase II – Inhibition von Entzündung, Immunsuppression, Promotion des Zellwachstums endothelialer Zellen, Inhibition der Zell-Migration (Gruppe 2)**

5 **Wirkstoffe, die innerhalb der ersten 2-21 Tage nach Setzen des Stents freigesetzt werden.**

10 **Wirkstoff**

Dexamethason, Betamethason, Prednison und andere Corticosteroide

15 17-beta-Oestradiol

FK506 (Tacrolimus)

20 Cyclosporin

Mycophenolsäure

25 VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren

Tranilast

30 Meloxicam, Celebrex, Vioxx und andere COX-2 Antagonisten

Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und andere COX-1 Inhibitoren

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und andere Serpine

Thrombin inhibitoren wie Hirudin, Hirulog, Agritroban, PPACK etc.

35 Interleukin-10

**Phase III – Inhibition der Zell-Proliferation (Gruppe 3)**

35 **Wirkstoffe, die innerhalb der ersten 14 Tage bis 3 Monate nach Setzen des Stents freigesetzt werden.**

40 **Wirkstoff**

Sirolimus, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin und andere Rapamycin Derivate

45 PDGF-Agonisten

Paclitaxel

Cisplatin

50 Vinblastin

Mitoxantrone

Combretastatin A4

55 Topotecan

Methotrexat

60 Flavopiridol

[0088] Eine lokale Anwendung des Wirkstoffs wird durch direkte Abgabe von der wirkstoffbeladenen Oberfläche eines koronaren oder peripheren Stents. Eine wirkstoffbeladene Oberfläche eines Stents kann durch Verwendung verschiedener technologischer Ansätze erreicht werden. Jeder dieser Ansätze kann so durchgeführt werden, daß der Wirkstoff von der Oberfläche entweder in einem kurzen (Stunden) oder einem ausgedehnten Zeitraum (Tage) freigesetzt wird. Die Freisetzungskinetik kann dadurch angepaßt werden, daß spezifische Modifikationen an der Oberfläche vorgenommen werden, z. B. hydrophobe oder hydrophile Seitenketten eines polymeren Trägers oder eine keramische Oberfläche.

# DE 101 27 011 A 1

## Keramische Beschichtung

[0089] Eine  $\text{AlO}_2$  Beschichtung (Patentameldungen DE 198 55 421, DE 199 10 188, WO 00/25841) mit poröser Oberfläche kann mit Wirkstoff (beispielsweise FK506 mit Mengen zwischen 250 µg und 10 mg) entweder durch Eintauchen, Aufsprühen oder eine vergleichbare Technik beladen werden. Die Dosis des Wirkstoffs hängt von der Art des Zielgefäßes und dem Zustand des Patienten ab und wird so gewählt, daß Proliferation, Migration und T-Zell-Antwort ausreichend inhibiert werden, ohne daß der Heilungsprozeß behindert wird. Der Wirkstoff kann als wässrige oder organische Lösung, beispielsweise in DMSO, DMF und methanol, verwendet werden. Nach dem Sprühen oder Eintauchen (unter schwachem Vakuum) wird der behandelte Stent getrocknet und der Vorgang 3–10-mal wiederholt. Nach dem letzten Trockenschritt wird der Stent 1 rein lang bei Raumtemperatur in Wasser oder isotonischer Saline gespült und anschließend wieder getrocknet. Der Wirkstoffgehalt kann nach Herauslösen des Wirkstoffs mit einem geeigneten Lösungsmittel durch Standardmethoden (HPLC, LC-MS) analysiert werden.

[0090] Freisetzungskinetiken können unter Verwendung einer Standard-Freisetzungsmessapparatur gemessen werden.

## ePTFE Membran: Stent Graft

5

10

10

15

[0091] Hier wird ein zu oben beschrieben identischer Ansatz verwendet. Der Wirkstoff wird in den Vertiefungen der porösen ePTFE-Membran absorbiert.

## Allgemeine polymerische Beschichtung

20

[0092] Verschiedene Polymere sind für eine Wirkstoffbeladung geeignet: Methacrylate-Polymer, Polyurethan-Beschichtungen, ePTFE-Beschichtungen. Der Wirkstoff kann entweder auf die End-Oberfläche aufgetragen werden (s. o.) oder wird direkt der Polymerisationslösung beigegeben. In den übrigen Details entspricht dieser technische Ansatz den oben bereits beschriebenen.

25

## Mechanischer Ansatz

[0093] Der mechanische Ansatz beruht auf Löchern, die in die Stent-Streben mittels eines Schneid-Lasers eingebbracht werden. Diese Löcher können dann mit Wirkstoff gefüllt werden. Der mechanische (Löcher)-Ansatz kann mit einer dünnen bioabbaubaren Beschichtung kombiniert werden, die selbst wirkstoffbeladen ist. Nach einer anfänglichen Freisetzung aus der bioabbaubaren Beschichtung kann aus den wirkstoffgefüllten Löchern langfristig Wirkstoff freigesetzt werden. In den übrigen Details entspricht dieser technische Ansatz den oben bereits beschriebenen.

30

30

35

## Patentansprüche

35

1. Implantat enthaltend in chemisch kovalent oder nicht kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form FK506 sowie gegebenenfalls mindestens einen weiteren Wirkstoff.

40

2. Implantat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein intrakavernöses, vorzugsweise intravaskuläres, Implantat handelt.

3. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen, geeignet ist.

45

4. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metallellierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene- oder durchbrochene Schicht- oder Oberfläche aufweist.

45

5. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.

50

6. Implantat gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine Polymerschicht ganz oder teilweise eine aus einem Metall oder einer Metallellierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche, vorzugsweise eine aus einem Metall oder einer Metallellierung bestehende, gegebenenfalls gitterförmige, Struktur, bedeckt.

55

7. Implantat gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metallellierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche und wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.

60

8. Implantat gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die aus einem Metall oder einer Metallellierung bestehende Schicht oder Oberfläche eine aus einem Metall oder einer Metallellierung bestehende, gegebenenfalls gitterförmige, Struktur ist und/oder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche homogen geschlossen oder gewebt ist und/oder wasser- oder korpuskeldurchlässig ist und/oder die Abfolge der Schichten und Oberflächen von Außen nach Innen Metall-Polymer, Polymer-Metall, Metall-Polymer-Metall oder Polymer-Metall-Polymer ist und/oder entweder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche nicht chemisch (kovalent oder nichtkovalent) mit der aus einem Metall oder einer Metallellierung bestehenden Schicht oder Oberfläche verbunden ist oder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche mittels eines Klebstoffes mit der aus einem Metall oder einer Metallellierung bestehenden Schicht oder Oberfläche verbunden ist.

65

9. Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ausgewählt ist aus Dacron; Polytetrafluorethylen (PTFE/Teflon), ausdehnbar (expandable/ePTFE) oder nicht ausdehnbar; oder Polyure-

# DE 101 27 011 A 1

than; vorzugsweise aus Polytetrafluorethylen (PTFE), ausdehnbar (expandable/ePTFE) oder nicht ausdehnbar; oder Polyurethan; insbesondere aus ePTFE.

10. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft, ein Graft-Verbinder, ein Führungsdräht, ein Katheter oder eine Katheterpumpe, vorzugsweise ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft oder ein Graft-Verbinder, insbesondere ein Stent oder ein Stent Graft, ist.

5 11. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat mit FK506 beschichtet ist.

12. Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat einen keramischen Überzug, insbesondere aus  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , aufweist, an den FK506 gebunden ist.

10 13. Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat einen polymeren Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan oder PTFE, insbesondere ePTFE, aufweist, an den FK506 gebunden ist oder in dem FK506 vor Aufbringung des Überzugs gelöst wurde.

14. Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall des Implants mittels Laser eingebaute Vertiefungen aufweist, die mit FK506 gefüllt sind.

15 15. Implantat gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das mit FK506-gefüllten Löchern versehene Metall oder mindestens die Löcher mit einem biologisch abbaubaren Polymermaterial überzogen wird/werden, wobei gegebenenfalls FK506 an den Polymeren Überzug gebunden wird oder FK506 vor Aufbringung des Überzugs in dem Polymermaterial gelöst wurde.

16. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 herstellbar durch ein Verfahren, bei dem

20 a) Ein wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, das mit einem keramischen Überzug, insbesondere aus  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , überzogen wird, eingesetzt wird

oder

25 b) ein wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10 eingesetzt wird,

oder

30 c) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, das mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan oder ePTFE, überzogen wird, eingesetzt wird

oder

35 d) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10 mit wenigstens einer aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehenden, homogenen oder aus verschiedenen Strängen gebildeten, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche, in die mittels eines Lasers Vertiefungen eingearbeitet werden, die mit FK506 gefüllt werden, und dann das Implantat mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden bioabbaubaren Überzug überzogen wird, eingesetzt wird,

40 e) dann das Implantat gemäß a), b), c) oder d) mit einer FK506-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird, beispielsweise durch Beträufeln, Besprühen oder Eintauchen gegebenenfalls unter Vakuum,

f) dann gegebenenfalls das Implantat getrocknet wird, vorzugsweise bis zur Entfernung des Lösungsmittels aus Schritt e),

g) dann gegebenenfalls Schritt e) gegebenenfalls gefolgt von Schritt f) wiederholt wird, vorzugsweise mehrfach, insbesondere 3- bis 10-fach, sowie

45 h) gegebenenfalls anschließend das Implantat ein- oder mehrfach mit Wasser oder isotoner Saline gespült wird und

i) gegebenenfalls anschließend getrocknet wird.

17. Implantat gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt e) FK506 in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Methanol, in besondere in einer Konzentration von 10 mg FK506 in 3 ml Methanol und/oder daß in Schritt e) das Implantat unter Vakuum vorzugsweise über Nacht durch Eintauchen mit einer FK506-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird und/oder die Schritte f) und/oder g) nicht ausgeführt werden und/oder bei Schritt h) das Implantat mehrfach mit Saline gewaschen wird und/oder in Schritt i) das Implantat über Nacht getrocknet wird.

18. Implantat gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt e) das Implantat, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingearbeitet wird, FK506-Lösung, vorzugsweise steril, in das Gefäß gefüllt wird, dieses mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen wird, ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, perforierend durch den Verschluß gesteckt wird, ein Vakuum angelegt und vorzugsweise die FK506-Lösung bewegt wird und abschließend, vorzugsweise nach Ablauf von ca. 12 h, das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt wird und/oder daß in Schritt e) FK506 in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Methanol, insbesondere in einer Konzentration von 33 mg FK506 in 1 ml Methanol und/oder daß das Implantat bis zum Einsatz im vorzugsweise sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt e) verbleibt und/oder daß die Schritte f) bis i) unterbleiben.

65 19. Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10 herstellbar durch ein Verfahren, bei dem vor Bildung wenigstens einer aus einem Polymer bestehenden, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche oder eines polymeren Überzugs des Implants FK506 im Polymerisations-Material gelöst wurde.

20. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß nach Implantierung des Implan-

# DE 101 27 011 A 1

- tats FK506 freigesetzt wird.
21. Implantat gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzung verzögert erfolgt.
22. Implantat gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß FK506 vom Implantat über einen Zeitraum von 24 h, vorzugsweise 48 h, insbesondere mehr als 96 h nach Implantierung freigesetzt wird.
23. Implantat gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das FK506 vom Implantat nach Implantation  
 d) innerhalb von < 48 h oder  
 e) über mindestens 48 h, vorzugsweise über mindestens 7 Tage, insbesondere über mindestens 2 bis zu 21 Tagen freigesetzt wird, oder daß  
 f) das Implantat beide Freisetzungsmuster d) und e) zeigt. 5
24. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält, vorzugsweise einen pharmazeutischen Wirkstoff, in besondere einen Wirkstoff ausgewählt aus den folgenden Wirkstoffen bzw. deren Derivaten 10  
 (Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Hydralazin; Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipin oder Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Blocker; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors; 15  
 (Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder anderen Corticosteroiden; 17-beta-Östradiol; Cyclosporin; Mycophenol-Säure; VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Tranilast; Meloxicam, Celebrex, Vioxx oder COX-2 Antagonisten; Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen oder COX-1-Inhibitoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitors-1) oder Serpinen; Thrombin Inhibitoren, beispielsweise Hirudin, Hirulog, Agratroban, PPACK; Interleukin-10; 20  
 (Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Cisplatin; Vinblastin; Mitoxantron; Combretastatin A4; Topotecan; Methotrexat; Flavopiridol; 25  
 Actinomycin D; Rheopro/Abciximab oder Probucon.
25. Implantat gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 1, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 24-72 h nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 2, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 48 h-21 Tagen nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 3, dieser vom Implantat innerhalb von 14 Tagen bis 3 Monaten nach Implantation freigesetzt wird. 30
26. Verfahren zur Herstellung eines Implantats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 mit folgenden Schritten:  
 a) ein wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, das mit einem keramischen Überzug, insbesondere als Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, überzogen wird, 35  
 oder  
 b) ein wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, 40  
 oder  
 c) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, das mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan oder ePTFE, überzogen wird, 45  
 oder  
 d) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10 mit wenigstens einer aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehenden, homogenen oder aus verschiedenen Strängen gebildeten, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche, in die mittels eines Lasers Vertiefungen eingebracht werden, die mit FK506 gefüllt werden, und dann das Implantat mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden vorzugsweise bioabbaubaren Überzug überzogen wird, 50  
 wird eingesetzt,  
 e) dann wird das Implantat gemäß a), b), c) oder d) mit einer FK506-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht, beispielsweise durch Beträufeln, Sprühen oder Eintauchen, gegebenenfalls unter Vakuum, 55  
 f) dann wird gegebenenfalls das Implantat getrocknet, vorzugsweise bis das Lösungsmittel aus Schritt e) verdampft ist,  
 g) dann wird gegebenenfalls Schritt e) gegebenenfalls gefolgt von Schritt f), vorzugsweise mehrfach, insbesondere 3- bis 10-fach, wiederholt sowie  
 h) gegebenenfalls wird anschließend das Implantat ein- oder mehrfach mit Wasser oder isotoner Saline gespült und  
 i) gegebenenfalls wird anschließend getrocknet. 60
27. Verfahren gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt e) FK506 in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Methanol, insbesondere in einer Konzentration von 10 mg FK506 in 3 ml Methanol und/oder daß in Schritt e) das Implantat unter Vakuum vorzugsweise über Nacht durch Eintauchen mit einer FK506-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird und/oder daß die Schritte f) und/oder g) nicht ausgeführt werden und/oder daß bei Schritt h) das Implantat mehrfach mit Saline gewaschen wird und/oder daß in Schritt i) das Implantat über Nacht getrocknet wird. 65

# DE 101 27 011 A 1

28. Verfahren gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß in Schrift e) das Implantat, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht wird, FK506-Lösung, vorzugsweise steril, in das Gefäß gefüllt wird, dieses mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen wird, ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, perforierend durch den Verschluß gesteckt wird, ein Vakuum angelegt und vorzugsweise die FK506-Lösung in Bewegung gehalten wird und abschließend vorzugsweise nach Ablauf von ca. 12 h das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt wird und/oder daß in Schritt e) FK506 in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Methanol, insbesondere in einer Konzentration von 3,3 mg FK506 in 1 ml Methanol und/oder daß das Implantat bis zum Einsatz im sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt e) verbleibt und/oder daß die Schritte f) bis i) unterbleiben.
29. Verfahren zur Herstellung von Implantaten gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, bei dem vor Bildung wenigstens einer aus einem Polymer bestehenden, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche oder eines polymeren Überzugs des Implantats FK506 im Polymerisations-Material gelöst wurde.
30. Verfahren zur Herstellung mit Wirkstoffen beschichteter Implantate mit folgenden Schritten:
- das Implantat wird, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht
  - vorzugsweise sterile Wirkstofflösung, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel mit geringem Dampfdruck, insbesondere in Alkohol wie Methanol oder Ethanol, wird in das Gefäß eingebracht.
  - das Gefäß wird mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen,
  - ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, wird perforierend durch den Verschluß gesteckt wird,
  - gegebenenfalls wird ein Vakuum angelegt, wobei vorzugsweise die Wirkstoff-Lösung bewegt wird,
  - abschließend, vorzugsweise nach Ablauf von ca. 12 h, wird das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt und
  - gegebenenfalls das Implantat bis zum Einsatz im vorzugsweise sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt a) belassen.
31. Verfahren gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat von Schritt a) mindestens eine metallische durchbrochene oder geschlossene Oberfläche oder Schicht aufweist, eine keramische Beschichtung aufweist, eine polymere Beschichtung aufweist und/oder mindestens eine polymere, durchbrochene oder geschlossene Oberfläche oder Schicht aufweist.
32. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat ein Stent, Stent Graft, Graft, Graftverbinder, Polymeroberflächen-Stent oder Katheter ist.
33. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus pharmazeutischen Wirkstoffen wie beispielsweise Immunsuppressiva oder Antibiotika, vorzugsweise ausgewählt ist aus den folgenden Wirkstoffen bzw. deren Derivaten  
(Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Hydralazin; Verapamil, Diliazem, Nifedipin, Nimodipin oder Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Blocker; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors;  
(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder Corticosteroiden; FK 506 (Tacrolimus); 17-beta-Östradiol; Cyclosporin; Mycophenol-Säure; VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Tranilast; Meloxicam, Celebrex, Vioxx oder COX-2-Antagonisten; Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen oder COX-1-Inhibitoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitors-1) oder Serpinen; Thrombin Inhibitoren, beispielsweise Hirudin, Hirulog, Agratroban, PPACK, Interleukin-10;  
(Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Cisplatin; Vinblastin; Mitoxantron; Combretastatin A4; Topotecan; Methotrexat; Flavopiridol; Actinomycin D; Rheopro/Abciximab oder Probucol  
insbesondere ausgewählt ist aus (Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors;  
(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder Corticosteroiden; FK 506 (Tacrolimus); VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitors-1) oder Serpinen;  
(Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Mitoxantron; Combretastatin A4; Flavopiridol;
34. Verwendung eines Implantats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen.
35. Verwendung von FK506 zur Beschichtung oder zur Herstellung eines Implantats zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren

# DE 101 27 011 A 1

oder peripheren Gefäßverschlüssen.

36. Verwendung gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft, ein Graft-Verbinder, ein Führungsdräht, ein Katheter oder eine Katheterpumpe, vorzugsweise ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft oder ein Graft-Verbinder, insbesondere ein Stent oder ein Stent Graft bzw. ein Polymeroberflächen-Stent, ist. 5

37. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, daß das FK506 am Implantat so gebunden oder angebracht ist, daß es nach Implantierung vom Implantat, vorzugsweise verzögert, freigesetzt wird.

38. Verwendung von FK506 zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen.

39. Polymeroberflächen-Stent enthaltend in chemisch kovalent oder nicht-kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form mindestens einen physiologisch und/oder pharmazeutisch wirksamen Wirkstoff. 10

40. Polymeroberflächen-Stent gemäß Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus pharmazeutischen Wirkstoffen wie beispielsweise Immunsuppressiva oder Antibiotika, vorzugsweise ausgewählt ist aus den folgenden Wirkstoffen bzw. deren Derivaten

(Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Hydralazin; Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipin oder Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Blocker; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors; 20

(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder Corticosteroiden; FK506 (Tacrolimus); 17-beta-Östradiol; Cyclosporin; Mycophenol-Säure; VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Tranilast; Meloxicam, Celebrex, Vioxx oder GOX-2 Antagonisten; Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen oder COX-1-Inhibitoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitors-1) oder Serpinen; Thrombin Inhibitoren, beispielsweise Hirudin, Hirulog, Agratroban, PPACK; Interleukin-10; 25

(Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Cisplatin; Vinblastin; Mitoxantron; Combretastatin A4; Topotecan; Methotrexat; Flavopiridol; Actinomycin D; Rheopro/Abciximab oder Probucol  
insbesondere ausgewählt ist aus 30

(Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors; 35

(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder Corticosteroiden; FK 506 (Tacrolimus); VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitors-1) oder Serpinen;

(Gruppe 3:) Sirolimus, Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder Rapamycin-Derivativen; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol; Mitoxantron; Combretastatin A4; Flavopiridol; und/oder daß der Polymeroberflächen-Stent mindestens zwei, vorzugsweise 2 oder 3 physiologisch und/oder pharmazeutisch wirksame Wirkstoffe ausgewählt aus einer der Gruppen 1 bis 3 enthält, vorzugsweise maximal einen Wirkstoff aus einer Gruppe. 40

41. Polymeroberflächen-Stent gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 1, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 24–72 h nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 2, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 48 h–21 Tagen nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 3, dieser vom Implantat innerhalb von 14 Tagen bis 3 Monaten nach Implantation freigesetzt wird. 45

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

50

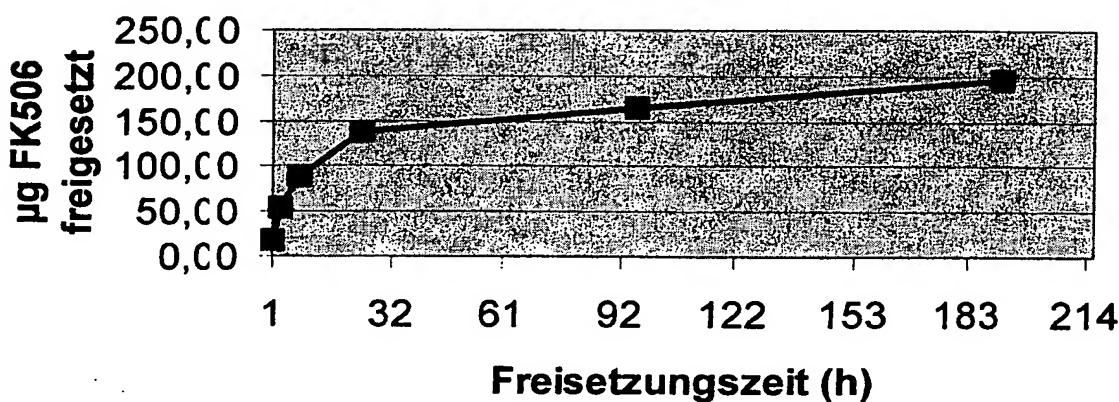
55

60

65

Abb. 1

### **Freisetzung von FK506 aus einem koronaren Stent Graft (CSG)**



TRANSLATION (JJ-0196-CRD5068 -- DE10127011(A1)):

(19) Federal Republic of Germany  
German Patent and Trademark Office

(12) Offenlegungsschrift [*Early Disclosure, Unexamined Patent Application -- Tr. Ed.*]

(10) Document No.: DE 101 27 011 A1

(51) Intl. Cl.<sup>7</sup>: A 61 L 27/54  
A 61 L 29/16

(21) File No.: 101 27 011.9

(22) Application Date: June 5, 2001

(43) Publication Date of Unexamined Document on Which No Grant Has Taken Place: December 12, 2002

---

(71) Applicant: Jomed GmbH, 72414 Rangendingen, DE

(72) Inventor(s): Wnendt, Stephan, 52066 Aachen, DE  
Oepen, Randolph von, 72074 Tübingen, DE  
Kuttler, Bernd, 72770 Reutlingen, DE  
Lang, Gerhard, 72172 Sulz, DE

(74) Authorized Agent: Vossius & Partner, 81675 Munich

---

(56) Documents to be considered in evaluating patentability: DE 199 10 188 A1  
DE 197 81 971 T1  
EP 09 70 711 A2  
EP 09 23 953 A2  
EP 06 33 032 A1  
WO 01 21 229 A1  
CA 22 35 031

---

The following information is derived from documents submitted by the applicant.

(54) Title of the Invention:

IMPLANTS WITH FK506

(57) Abstract:

The invention concerns implants, especially intracavernous or intravascular implants, preferably for use in the treatment or prevention of coronary or peripheral vascular occlusion or narrowing or stenosis, especially for the prevention of restenosis, which implants contain FK506 in covalently or noncovalently chemically bonded or physically fixed form, methods for producing these implants, and the use of these implants.

---

## S P E C I F I C A T I O N

[0001] The invention concerns implants, especially intracavernous or intravascular implants, preferably for use in the treatment or prevention of coronary or peripheral vascular occlusion or narrowing or stenosis, especially for the prevention of restenosis, which implants contain FK506 in covalently or noncovalently chemically bonded or physically fixed form, methods for producing these implants, and the use of these implants.

[0002] The formation of arteriosclerotic lesions in the arterial blood vessels is an underlying disease for a large spectrum of clinical symptoms which range from angina pectoris and intermittent claudication to myocardial infarction and ischemic stroke, all due to atheromatous formation and/or stenotic lesions. The term stenotic lesions denotes the local reduction of the vascular lumen to less than 60-70% of its normal diameter, which in turn leads to a markedly reduced supply of oxygen and nutrients to the tissue involved. In spite of the fact that in the last few decades, drug therapy (statins, ACE inhibitors, gpIIa/IIIb blockers, and plasminogen activators) has led to satisfactory therapeutic results, especially in the area of cardiovascular diseases, many patients who have developed a complete ischemic syndrome still

require surgical interventions (bypass operations, etc.). In addition, these operations are relatively complicated and expensive and also pose the risk of serious complications.

[0003] To prevent ischemic coronary diseases, minimally invasive surgical procedures have been developed. The invention of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in the late 1970's was a tremendous breakthrough in cardiology. In PTCA, inflatable balloons are used, which are pushed up to the stenotic lesion in the coronary arteries. These balloons are subsequently inflated at the targeted sites and cause the stenotic region to be dilated. A similar procedure can also be used to dilate carotid or peripheral arteries.

[0004] Very early on, however, it was discovered that, in a relatively large number of PTCA patients, stenoses recurred in the regions which had been dilated with the balloon catheter. In the course of this discovery, it was found that this so-called restenosis is caused by a neoformation of the vascular architecture of tissue layers. The introduction of tubular vascular metal implants, so-called stents, in the transluminal treatment of stenosis dramatically improved the situation. In clinical studies (Serruys et al., *N. Engl. J. Med.* 331 (1994) 489-495), it was demonstrated that the use of stents at the sites which had been dilated with balloons was able to reduce the recurrence of stenoses from approximately 45% to approximately 30%.—Although this definitely represents a significant improvement in the prevention of residual restenosis, there is still considerable need for therapeutic improvements.

[0005] In detailed studies of the pathophysiology of restenosis in the stent, it was discovered that this particular restenosis differs from the PTCA-induced restenosis. Inflammatory reactions, hyperproliferation, and the migration of smooth muscle cells (SMC's) are important factors of the neointimal formation which leads to restenosis in the stent. In the animal restenosis model and even in human tissue, it was found that the hyperproliferation of the

SMC's is caused by infiltration of the tissues around the bracing structures of the stent by macrophages and T cells (Grewe et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 35 (2000) 157-163). By analogy to other clinical indications in which inflammatory reactions and the hyperproliferation of cells play a role and which can be controlled by drug therapy, an attempt was also made to treat the restenosis by means of drugs. Selected active substances were administered orally or intravenously or were delivered to the site of action by means of perforated catheters. Unfortunately, none of the active substances used to date has been able to markedly reduce restenosis (Gruberg et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 9 (2000) 2555-2578).

[0006] The direct administration of pharmacologically active substances by means of stents that are coated with the active substance appears to be the method of choice. Animal experiments and preliminary results of clinical tests with stents coated with active substances indicate that a delayed release of immunosuppressive or antiproliferative active substances may reduce the risk of a restenosis. Paclitaxel, a cytostatic drug, and rapamycin, an immunosuppressive drug, were tested in animal experiments. Both compounds inhibit neointimal development (Herdeg et al., *Semin. Intervent. Cardiol.* 3 (1998), 197-199; Hunter et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 26 (1997) 199-207; Burke et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 33 (1999) 829-835; Gallo et al., *Circulation* 99 (1999) 2164-2170). Nevertheless, 6 months after the implantation in pigs of stents coated with paclitaxel, it was found that the effect had been neutralized (Heldman, International Local Drug Delivery Meeting and Cardiovascular Course on Radiation, Geneva, January 25-27, 2001). The efficacy of rapamycin was excellent, and in the first clinical applications, it was found that restenosis was completely eliminated (Sousa et al., *Circulation* 103 (2001) 192-195). On the other hand, this seems to go hand in hand with delayed healing of the vascular wall that had been injured in the course of balloon angioplasty and stent

placement.

[0007] Generally speaking, a balance between healing of the arterial wall following angioplasty and stent placement, on the one hand, and inhibition of neointimal development, on the other hand, is very important. To achieve this balance, the goal should be the use of active substances which selectively interfere with specific mechanisms that lead to neointimal development.

[0008] Therefore, the objective of the present invention was to make available implants with favorable properties for the treatment and prevention of restenosis.

[0009] Accordingly, the object of the present invention is an implant that contains FK506 in a covalently or noncovalently chemically bonded or physically fixed form and, optionally, at least one additional active substance.

[0010] It should be noted that, for each active substance mentioned in the context of the present invention, including the active substance FK506, the term "active substance" also refers to direct derivatives of the active substance, to the active substance in the form of any types of salts, enantiomers, racemates, bases, or free acids of the active substance, and to mixtures thereof.

---

[0011] Preferably, the implant is an intracavernous, preferably an intravascular, implant.

[0012] In this context, "intracavernous" refers to any hollow space, in particular any hollow organ or hollow organs, such as blood vessels, esophagi, ureters, bile ducts, etc.

[0013] "Intravascular" refers in particular to use in a blood vessel.

[0014] In addition, the implant is preferably suitable for the treatment or prevention of vascular narrowing or stenosis, preferably for the prevention of restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions.

[0015] Especially preferred, therefore, is an intracavernous, preferably intravascular, implant for the treatment or prevention of vascular narrowing or stenosis, preferably for the prevention of restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions, which contains FK506 in a covalently or noncovalently chemically bonded or physically fixed form and, optionally, at least one additional active substance.

[0016] The macrolide antibiotic FK 506 (tacrolimus, [3S-[3R\*[E(1S\*, 3S\*, 4S\*)], 4S\*, 5R\*, 8S\*, 9E, 12R\*, 14R\*, 15S\*, 16R\*, 18S\*, 19S\*, 26aR\*]]-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4H, 23H)-tetrone; Merck index No. 9000) is an active substance that was developed for transplantation medicine. FK506 inhibits the release of interleukin-2 (IL-2) from T cells, thereby blocking rejection of the implant (graft) (Wiederrecht et al., *Ann. NY Acad. Sci.* 696 (1993) 9-19). Due to its structural similarity to rapamycin, FK506 was also studied in SMC cultures with respect to inhibition of the proliferation of smooth muscle cells (Mohacsi et al., *J. Heart Lung Transplant.* 16 (1997), 484-492; Marx et al., *Circulation Res.* 76 (1995) 412-417) and with respect to migration (Poon et al., *J. Clin. Invest.* 98 (1996) 2777-2283 [Sic! Should probably be " .... 2277-2283 .... " or " .... 2777-2783 .... " -- Tr. Ed.]. In general, FK506 was evaluated by various researchers as unsuited for the prevention of restenosis due to its low potency (Mohacsi et al. (1997); Poon et al. (1996); Marx et al. (1995); Dell, *Curr. Med. Chem.* 5 (1998) 179-194). Mohacsi et al. found a semimaximal inhibition of SMC proliferation between 100 nM and 1 µM, while Marx et al. observed no effect at all at concentrations up to 123 nM. By contrast, rapamycin is active in the nanomolar concentration range.

[0017] Surprisingly, however, contrary to prevailing scientific opinion, it was found that especially the use of FK506 as part of a stent but also its use in other implants is very effective in the treatment and prevention of restenosis. More specifically, the local application of FK506 is effective for the prevention of restenosis, and the effect is very balanced, since it also allows good re-endothelialization of the injured vascular wall.

[0018] This could possibly be related to the immunomodulating activity of FK506, which manifests itself in a semimaximal inhibition of IL-2 release at concentrations of 0.1 nM (Kino et al., *J. Antibiot.* 40 (1987) 1256-1265) and an inhibiting effect on SMC proliferation at concentrations of 300-500 nM.

[0019] In this context, stenosis is defined as the occlusion or narrowing of a vessel, and restenosis is defined as the recurrence of a stenosis.

[0020] Furthermore, in this context, the term "containing" also includes, for example, a noncovalently bonded coating.

[0021] In addition, in this context, "peripheral" refers especially to vessels and other hollow organs outside the heart and the coronary vessels.

---

[0022]—"Chemically-noncovalently-bonded"—refers-especially-to-bonds-produced-by interactions, such as hydrogen bonds, hydrophobic interactions, van der Waals forces, etc.

[0023] "Physically fixed" refers, for example, to the incorporation, e.g., by means of a membrane inside a hole, or steric entrapment due to the choice of the size of the openings, etc.

[0024] An "implant" is any type of artificial object which is inserted (even if only for a limited time). It refers in particular to intracavernous, for example, intravascular, implants. Examples include stents, grafts, stent grafts, graft connectors, guide wires, catheter pumps, or catheters.

**[0025]** In the context of this invention, a stent is an elongated implant with a hollow interior and with at least two openings and, in most cases, with a circular or elliptical cross section but also with any other cross section (in most cases, made of metal but, optionally, also made of synthetic materials and polymers, preferably with an openwork, lattice-like structure), which is implanted in vessels, especially blood vessels, to maintain their patency and function.

**[0026]** In the context of this invention, a graft is an elongated implant with a hollow interior and with at least two openings and, in most cases, with a circular or elliptical cross section but also with any other cross section, and with at least one polymer surface that is homogeneous or, optionally, is woven from different strands and is closed and impermeable to water and/or corpuscular blood components, which implant generally serves as a vascular prosthesis and in most cases is used in damaged vessels.

**[0027]** In the context of this invention, a stent graft is defined as a combination of a stent and a graft. Accordingly, a stent graft is basically a vascular prosthesis reinforced by a stent (graft, see above), with the polymer layer again being homogeneous or, optionally, woven from different strands and being closed and impermeable to water and/or corpuscular blood components. More specifically, a stent graft is a stent which, on at least 20% of the surface of the implant, has an openwork (lattice-like) outer layer, preferably made of metal, and at least one polymer layer which may be homogeneous or, optionally, woven from different strands and which is closed and impermeable to water and/or corpuscular blood components, which polymer layer may be located inside or outside this outer layer, and, optionally (in the case of an outer openwork layer), an additional openwork (lattice-like) inner layer, preferably made of metal, inside the polymer layer or an outer polymer layer which may be homogeneous or, optionally, woven from different strands and which is closed and impermeable to water and/or corpuscular

blood components and lies outside the openwork layer.

[0028] In the context of this invention, a graft connector is defined as an implant which connects at least two grafts and/or stent grafts with each other, is made of the materials defined for grafts or stent grafts, and/or has the structure defined for these grafts or stent grafts, and, accordingly, has at least two, and preferably 3 or 4, openings, especially an asymmetrical T-shape.

[0029] In the context of this invention, a catheter is defined as a tubular instrument for introduction into hollow organs. In a narrower, preferred sense, catheters are guide catheters or balloon catheters.

[0030] In the context of this invention, a catheter pump is a catheter provided with a pump at its tip.

[0031] In another preferred embodiment of the implant of the invention, the implant has at least one closed or openwork layer or surface that is made of a metal or metal alloy and is homogeneous or formed from different strands.

[0032] In the context of this invention, metal or metal alloy refers especially to steel and steel-alloys,-but-also-to-nickel-and-nickel-alloys,-with-the-term-metal-including-any-metal-alloys.

---

[0033] Openwork structures are, in particular, lattice-like structures.

[0034] In another preferred embodiment of the implant of the invention, the implant has at least one closed or openwork layer or surface which consists of a polymer and is homogeneous or formed from different strands.

[0035] In a preferred embodiment, the implant has at least one polymer layer which completely or partially covers a closed or openwork layer or surface which consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands, preferably a structure that

consists of a metal or a metal alloy and, optionally, is lattice-like.

[0036] In an especially preferred embodiment, the implant has at least one closed or openwork layer or surface which consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands and at least one closed or openwork layer or surface which consists of a polymer and is homogeneous or formed from different strands.

[0037] In this context, it is especially preferred if the metal or metal-alloy layer or surface of this implant is an optionally lattice-like structure made of metal or a metal alloy, and/or if the polymer layer or surface of this implant is homogeneously closed or woven and/or impermeable to water and corpuscles, and/or if the layers and surfaces are arranged in the following sequence from the outside to the inside: metal-polymer, polymer-metal, metal-polymer-metal, or polymer-metal-polymer, and/or if either the polymer layer or surface is not chemically (covalently or noncovalently) bonded with the metal or metal-alloy layer or surface, or the polymer layer or surface is bonded with the metal or metal-alloy layer or surface by means of an adhesive.

[0038] It is also preferred if the polymer used in the implants is selected from among Dacron; polytetrafluoroethylene (PTFE/Teflon), expandable (ePTFE) or unexpandable; or polyurethane; preferably from among polytetrafluoroethylene (PTFE), expandable (ePTFE) or unexpandable; or polyurethane; and especially ePTFE.

[0039] According to another preferred embodiment of the invention, the implant is a stent, a stent graft, a graft, a graft connector, a guide wire, a catheter, or a catheter pump, preferably a stent, a stent graft, a graft, or a graft connector, and especially a stent or a stent graft.

[0040] It is especially preferred for the implant according to the invention to be coated with FK506.

[0041] Local application of FK506 is achieved by the direct release from the surface of a coronary or peripheral stent, which is coated with the active substance. Various technological approaches can be used to coat the surface of a stent with the active substance. Each of these approaches can be carried out in such a way that the active substance is released from the surface either within a short time (hours) or over an extended period of time (days). The release kinetics can be adjusted by specifically modifying the surface, e.g., by means of hydrophobic or hydrophilic side chains of a polymer substrate or a ceramic surface.

#### Ceramic Coating

[0042] An Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> coating (Patent Applications DE 198 55 421, DE 199 10 188, and WO 00/25841) with a porous surface can be coated with FK506 in quantities between 250 µg and 10 mg by immersion, spraying, or a comparable technique. The dose of the active substance depends on the type of target vessel and the condition of the patient and is selected to ensure that proliferation, migration and T cell response are sufficiently inhibited without inhibiting the healing process. FK506 can be used in the form of an aqueous or organic solution, for example, in DMSO, DMF, and methanol. After it has been sprayed or immersed (under a weak vacuum), the treated stent is dried, and this procedure is repeated 3-10 times. After the last drying step, the stent is rinsed for 1 min at room temperature in water or isotonic saline solution and then dried again. The content of active substance can be analyzed by standard methods (HPLC, LC-MS) after the active substance has been dissolved out with a suitable solvent. The release kinetics can be measured with the use of standard release measuring apparatus.

---

#### ePTFE Membrane: Stent Graft

[0043] An approach identical to the one described above is used. FK506 is absorbed in the depressions of the porous ePTFE membrane.

#### General Polymer Coating

[0044] Various polymers are suitable for loading with active substances: methacrylate polymers, polyurethane coatings, ePTFE coatings. The active substance can either be applied to the final surface (see above) or added directly to the polymerization solution. As far as the remaining details are concerned, this technical approach corresponds to the one already described above.

#### Mechanical Approach

[0045] The mechanical approach is based on holes cut into the stent braces by means of a cutting laser. These holes can then be filled with FK506. The mechanical approach (using holes) can be combined with a thin biodegradable coating which itself contains the active substance. After an initial release from the biodegradable coating, the active substance can be released over an extended period of time from the holes filled with it. As far as the remaining details are concerned, this technical approach corresponds to the one already described above.

---

[0046] Accordingly, in another preferred embodiment of the implant of the invention, the implant has a ceramic coating, especially one made of  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , to which FK506 is bonded.

[0047] In another preferred embodiment of the implant of the invention, the implant has a polymer coating, especially one made of methacrylate polymers, polyurethane, or PTFE, especially ePTFE, to which FK506 is bonded or in which FK506 was dissolved before the coating was applied.

**[0048]** In another preferred embodiment of the implant of the invention, the metal of the implant has depressions produced by a laser and filled with FK506. In this regard, it particularly useful if the metal, which has holes filled with FK506, or at least the holes themselves are coated with a biodegradable polymer material, with FK506 being optionally bonded to the polymer coating or with FK506 being dissolved in the polymer material prior to polymerizing the coating.

**[0049]** In another very favorable embodiment of the implant of the invention, the implant can be manufactured by a method in which

(a) an implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10 is used, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands and which is coated with a ceramic coating, especially  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,

or

(b) an implant in accordance with any of Claims 5 to 10 is used, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a polymer and is homogeneous or formed from different strands,

or

(c) an implant in accordance with any of Claims 1 to 10 is used, which is coated with a polymerized coating or a coating that polymerizes on the surface, especially a coating that consists of methacrylate polymers, polyurethane, or ePTFE,

or

(d) an implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10 is used, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands, wherein the layer or surface has depressions

produced by means of a laser, wherein the depressions are filled with FK506, and wherein the implant is then coated with a polymerized biodegradable coating or with a biodegradable coating that polymerizes on the surface,

(e) the implant according to (a), (b), (c), or (d) is then brought into contact with a solution of FK506 in an aqueous or organic solvent, for example, by dripping, spraying, or immersion, possibly under a vacuum,

(f) the implant is then optionally dried, preferably until the solvent of step (e) has been removed,

(g) step (e) is then optionally repeated, optionally followed by step (f), preferably several times, especially 3 to 10 times,

(h) the implant is then optionally rinsed one or more times with water or isotonic saline solution, and

(i) the implant is then optionally dried.

**[0050]** In this regard, it is preferred if, during the production of this implant of the invention, which can be produced as described above, in step (e) FK506 is dissolved in alcohol, preferably in methanol, especially in a concentration of 10 mg of FK506 in 3 mL of methanol; and/or if in step (e) the implant is brought into contact with a solution of FK506 in an aqueous or organic solvent by immersing it in said solution under vacuum, preferably overnight; and/or if steps (f) and/or (g) are omitted; and/or if in step (h) the implant is repeatedly washed with saline solution; and/or if in step (i) the implant is dried overnight.

**[0051]** In an alternative and especially preferred embodiment of the invention, it is preferred if, during the production of this implant of the invention, which can be produced as described above, in step (e) the implant, which is preferably sterile, is placed in a preferably

sterile container with a stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, for example, an injection bottle, the container is filled with FK506 solution, which is preferably sterile, the container is sealed with the stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, a thin, preferably sterile, air-permeable air tube, for example, a hollow needle, is inserted through the stopper so as to perforate the stopper, a vacuum is applied, and preferably the FK506 solution is stirred, and then, preferably after about 12 h, the thin, preferably sterile, air-permeable air tube is removed; and/or if in step (e) FK506 is dissolved in alcohol, preferably in methanol, especially in a concentration of 3.3 mg of FK506 in 1 mL of methanol; and/or if the implant is kept in the preferably sterile, sealed glass container of step (e) until it is ready to be used; and/or if steps (f) to (i) are omitted.

[0052] In another highly advantageous embodiment of the implant of the invention, the implant can be produced by a method in which FK506 was dissolved in the polymerization material prior to the formation of at least one closed or openwork polymer layer or surface or of a polymer coating of the implant.

[0053] Furthermore, it is especially preferred if FK506 is released after the implant of the invention has been implanted. In this regard, it is especially preferred if the release occurs on a delayed basis. In an especially preferred embodiment of the invention, FK506 is released from the implant over a period of 24 h, preferably 48 h, and especially more than 96 h after implantation. In particular, it is also advantageous if, after implantation, the FK506 is released from the implant

- (a) within < 48 h or
- (b) over a period of at least 48 h, preferably over a period of at least 7 days, and especially over a period of at least 2 days to as much as 21 days, or if

(c) the FK506 is released from the implant according to both release patterns (a) and (b).

[0054] The last option can be realized by selecting two different types of coating, bonding, or physical fixation. An example of this is an implant with laser-produced holes that are filled with FK506 and sealed with biodegradable membranes coated with FK506. Following rapid release of FK506 from the membrane, FK506 is released from the holes over an extended period of time.

[0055] In another preferred embodiment of the invention, the implant contains at least one additional active substance, preferably a pharmaceutical active substance, especially an active substance chosen from the following groups of active substances and their derivatives:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, or NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); hydralazine; verapamil, diltiazem, nifedipine, nimodipine, or  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers; captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

-----  
(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or other corticosteroids; estradiol-17 $\beta$ ; cyclosporin; mycophenolic acid, VEGF, VEGF receptor activators; tranilast; meloxicam, Celebrex, Vioxx, or COX-2 inhibitors; indomethacin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, or COX-1 inhibitors; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins; thrombin inhibitors, for example, hirudin, hirulog, argatroban, PPACK; or interleukin-10;

(Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; cisplatin; vinblastin; mitoxantrone; combretastatin A4; topotecan; methotrexate; flavopiridol; actinomycin D;

ReoPro/abciximab or probucol.

[0056] In this regard, it is especially preferred that if the additional active substance is selected from Group 1, then this active substance is released from the implant within the first 24-72 h after implantation, and/or that if the additional active substance is selected from Group 2, then this active substance is released from the implant within the first 48 h to 21 days after implantation, and/or that if the additional active substance is selected from Group 3, then this active substance is released from the implant within 14 days to 3 months after implantation.

[0057] A further object of the invention is a method for producing an implant of the invention in which FK506 is dissolved in the polymerization material prior to the formation of at least one closed or openwork polymer layer or surface or of a polymer coating of the implant.

[0058] A further object of the invention is a method for producing an implant of the invention by the following steps:

(a) an implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands and which is coated with a ceramic coating, especially Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  
or

(b) an implant in accordance with any of Claims 5 to 10, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a polymer and is homogeneous or formed from different strands,

or

(c) an implant in accordance with any of Claims 1 to 10, which is coated with a polymerized coating or a coating that polymerizes on the surface, especially a coating that consists of methacrylate polymers, polyurethane, or ePTFE,

or

(d) an implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands, wherein the layer or surface has depressions produced by means of a laser, wherein the depressions are filled with FK506, and wherein the implant is then coated with a polymerized, preferably biodegradable coating or with a preferably biodegradable coating that polymerizes on the surface,

is used,

(e) the implant according to (a), (b), (c), or (d) is then brought into contact with a solution of FK506 in an aqueous or organic solvent, for example, by dripping, spraying, or immersion, possibly under a vacuum,

(f) the implant is then optionally dried, preferably until the solvent of step (e) has evaporated,

(g) step (e) is then optionally repeated, optionally followed by step (f), preferably several times, especially 3 to 10 times,

-----  
(h) the implant is then optionally rinsed one or more times with water or isotonic saline solution, and

(i) the implant is then optionally dried.

[0059] In an especially preferred embodiment of this method, in step (e) FK506 is dissolved in alcohol, preferably in methanol, especially in a concentration of 10 mg of FK506 in 3 mL of methanol; and/or in step (e) the implant is brought into contact with a solution of FK506 in an aqueous or organic solvent by immersing it in said solution under vacuum, preferably overnight; and/or steps (f) and/or (g) are omitted; and/or in step (h) the implant is repeatedly

washed with saline solution; and/or in step (i) the implant is dried overnight.

[0060] In an especially preferred alternative of the method of the invention, in step (e) the implant, which is preferably sterile, is placed in a preferably sterile container with a stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, for example, an injection bottle, the container is filled with FK506 solution, which is preferably sterile, the container is sealed with the stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, a thin, preferably sterile, air-permeable air tube, for example, a hollow needle, is inserted through the stopper so as to perforate the stopper, a vacuum is applied, and preferably the FK506 solution is stirred, and, then, preferably after about 12 h, the thin, preferably sterile, air-permeable air tube is removed; and/or in step (e) FK506 is dissolved in alcohol, preferably in methanol, especially in a concentration of 3.3 mg of FK506 in 1 mL of methanol; and/or the implant is kept in the sterile, sealed glass container of step (e) until it is ready to be used; and/or steps (f) to (i) are omitted.

[0061] This particular method is especially favorable and completely unknown in the prior art, and it offers considerable advantages in regard to both costs, production time, and production steps, especially since the implant is already packaged sterile as soon as it is produced. It is also generally applicable and, of course, is not limited to FK506 but rather can also be used with a large number of active substances. However, useful and simple methods of this type can sometimes have shortcomings, and this gives rise to another objective.

[0062] Therefore, an additional, separate object of the application is the following general method for producing implants coated with active substances, which has the following steps:

(a) the implant, which is preferably sterile, is placed in a preferably sterile container with

a stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, for example, an injection bottle;

(b) a preferably sterile solution of the active substance, preferably in an organic solvent with a low vapor pressure, especially in alcohol, e.g., methanol or ethanol, is introduced into the container;

(c) the container is sealed with the stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation;

(d) a thin, preferably sterile, air-permeable air tube, for example, a hollow needle, is inserted through the stopper so as to perforate the stopper;

(e) a vacuum is optionally applied, during which the solution of active substance is preferably stirred;

(f) then, preferably after about 12 h, the thin, preferably sterile, air-permeable air tube is removed; and

(g) the implant is optionally kept in the preferably sterile, sealed glass container described in step (a) until it is ready to be used.

[0063] With respect to this general method, it is advantageous if the implant of step (a) has at least one openwork or closed metallic surface or layer, a ceramic coating, a polymer coating, and/or at least one openwork or closed polymer surface or layer.

[0064] The general method is also preferred for an implant that is a stent, a stent graft, a graft, a graft connector, a stent with a polymer surface, or a catheter.

[0065] Furthermore, the general method is preferred if the active substance is selected from among pharmaceutical active substances, for example, immunosuppressants or antibiotics, preferably those that belong to the following groups of active substances and their derivatives:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, or NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); hydralazine; verapamil, diltiazem, nifedipine, nimodipine, or Ca<sup>2+</sup> channel blockers; captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or corticosteroids; FK506 (tacrolimus); estradiol-17 $\beta$ ; cyclosporin; mycophenolic acid, VEGF, VEGF receptor activators; tranilast; meloxicam, Celebrex, Vioxx, or COX-2 inhibitors; indomethacin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, or COX-1 inhibitors; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins; thrombin inhibitors, for example, hirudin, hirulog, argatroban, PPACK; or interleukin-10;

(Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; cisplatin; vinblastin; mitoxantrone; combretastatin A4; topotecan; methotrexate; flavopiridol; actinomycin D; ReoPro/abciximab or probucol;

and if the active substance is selected especially from the following groups:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin or, NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or corticosteroids; FK506 (tacrolimus); VEGF, VEGF receptor activators; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins;

(Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; mitoxantrone; combretastatin A4; flavopiridol.

[0066] An additional object of the invention is the use of an implant of the invention for the treatment or prevention of vascular narrowing or stenosis, preferably for the prevention of restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions.

[0067] Another important object of the application is the use of FK506, hereinafter referred to as FK506 administration, for coating or producing an implant to treat or prevent vascular narrowing or stenosis, preferably to prevent restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions.

[0068] For FK506 administration, it is preferred if the implant is a stent, a stent graft, a graft, a graft connector, a guide wire, a catheter, or a catheter pump, preferably a stent, a stent graft, a graft, or a graft connector, and especially a stent or a stent graft or a stent with a polymer surface.

[0069] Furthermore, for FK506 administration, it is advantageous if the FK506 is bonded or applied to the implant in such a way that it is released from the implant, preferably by delayed action, following implantation.

[0070] Another, separate object of the application is the use of FK506 for the treatment or prevention of vascular narrowing or stenosis, preferably for the prevention of restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions. As explained above and as discovered in the context of this patent application, FK506 has especially favorable properties in this respect.

[0071] In accordance with the invention, especially a stent or a graft or a stent graft that consists of polymers or has a polymer coating has been found to be effective for FK506. Implants of this type, which as a group are referred to as stents with a polymer surface in the context of this invention, have never before been used with a coating of active substance. However, as evidenced by the tests conducted in the context of this application, they are well suited for this purpose, since they are easily loaded with active substance and then release the active substance again effectively and uniformly. This property is not limited to FK506, however. Therefore, an additional, separate object of the application is a stent with a polymer surface that contains at least one physiologically and/or pharmaceutically active substance in covalently or noncovalently chemically bonded or physically fixed form. In the context of this invention, a stent with a polymer surface is defined as an intravascular implant of the invention which has a polymer surface. In a broader sense, stents with a polymer surface thus include grafts and stent grafts, graft connectors, stents that consist of polymers or have a polymer coating, and in a narrower sense, stents and stent grafts that consist of polymers or have a polymer coating.

---

[0072]—With respect to stents with a polymer surface; it is preferred if the active substance is selected from among pharmaceutical active substances, for example, immunosuppressants or antibiotics, preferably those that belong to the following groups of active substances and their derivatives:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, or NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); hydralazine; verapamil, diltiazem, nifedipine, nimodipine, or Ca<sup>2+</sup> channel blockers; captopril,

enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or corticosteroids; FK506 (tacrolimus); estradiol-17 $\beta$ ; cyclosporin; mycophenolic acid, VEGF, VEGF receptor activators; tranilast; meloxicam, Celebrex, Vioxx, or COX-2 inhibitors; indomethacin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, or COX-1 inhibitors; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins; thrombin inhibitors, for example, hirudin, hirulog, argatroban, PPACK; or interleukin-10;

(Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; cisplatin; vinblastin; mitoxantrone; combretastatin A4; topotecan; methotrexate; flavopiridol; actinomycin D; ReoPro/abciximab or probucol;

and if the active substance is selected especially from the following groups:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, or NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); ——captopril,—enalapril; lisinopril,-quinapril,-or-angiotensin-converting-enzyme inhibitors;-losartan,——candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or corticosteroids; FK506 (tacrolimus); VEGF, VEGF receptor activators; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins;

(Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; mitoxantrone; combretastatin A4; flavopiridol;

and/or if the stent with a polymer surface contains at least two, preferably 2 or 3, physiologically

and/or pharmaceutically active substances selected from one of Groups 1 to 3, preferably a maximum of one active substance from any group.

[0073] In another preferred embodiment of this stent with a polymer surface, if the additional active substance is selected from Group 1 above, then this active substance is released from the implant within the first 24-72 h after implantation, and/or if the additional active substance is selected from Group 2 above, then this active substance is released from the implant within the first 48 h to 21 days after implantation, and/or if the additional active substance is selected from Group 3 above, then this active substance is released from the implant within 14 days to 3 months after implantation.

[0074] With respect to stents with a polymer surface in accordance with the invention, it may be stated as a general rule that all of the above-described embodiments and designs, production methods and applications of the implant that specifically contains FK506 are also preferred for the stent with a polymer surface in accordance with the invention and are thus objects of this invention, as long as the embodiments are still stents with a polymer surface.

[0075] Another object of the invention is the treatment of a patient or an animal requiring this treatment with or by means of an implant of the invention or a stent with a polymer surface.

[0076] In the following section, examples will be used to explain the invention, which, however, is not limited to these examples.

## EXAMPLES AND FIGURES

### Figures

[0077] Figure 1 shows

[0078] the release of FK506 from a coronary stent graft in which the surface, which consists of ePTFE, was loaded with FK506.

### Examples

#### Example 1

##### Loading of Compounds of Interest on Stent Grafts

[0079] All values are given in µg.

TABLE 1

Active Substance / Stent type	FK506 (tacrolimus)	Vinblastin	Paclitaxel (taxol)	Cisplatin	Mitoxantrone
A	1382	74	128	15*	116
	1671	125	155	14*	142
	1625	238	148	14*	113
	<b>1559</b>	<b>146</b>	<b>144</b>	<b>14</b>	<b>124</b>
B	18	-----			
	16	-----			
	21	-----			
	<b>18</b>	-----			
C	194	-----			
	165	-----			
	<b>180</b>	-----			

\* Measured by AAS

A: Tests with dissolved solids in which stent grafts with a Teflon polymer coating were immersed in the solution.

B: Tests with i.v. [*"i.v." probably means "in vacuo" -- Tr. Ed.*] solutions in which stent grafts with a Teflon polymer coating were immersed in the solution.

C: Tests with i.v. [*in vacuo*] solutions in which stents with polyurethane (SELFIX light) were immersed in the solution.

## Example 2

### Release Pattern of Variously Produced Stent Grafts of the Invention and of General Stents with a Polymer Surface

[0080] All values are given in µg.

[0081] To analyze the release of active substance, a stent was incubated at 37°C in 10 mL of PBS buffer (stabilized with sodium azide). At the end of defined time intervals, 2 × 1 mL of the solution were removed and analyzed. These 2 mL were replaced by fresh PBS buffer (stabilized with sodium azide).

[0082] The tables show the total released content of active substance in the solution. This means that the amount of active substance in the buffer volume removed for the analysis was added to the amount removed at the following test time.

TABLE 2

Vinblastin	after 1 h	after 3 h	after 8 h	after 24 h	after 96 h after 72 h
Active Substance/ Type					
A	73 and 75 <b>Average: 74</b>	108 and 114 <b>Average: 109</b>	121 and 126 <b>Average: 124</b>	106 and 120 <b>Average: 113</b>	132 and 140 (96 h) <b>Average: 136</b>
	37 and 41 <b>Average: 39</b>	48 and 51 <b>Average: 50</b>	47 and 58 <b>Average: 42</b> [sic; should be "52"]	57 and 62 <b>Average: 60</b>	56 and 57 (72 h) <b>Average: 57</b>
	80 and 86 <b>Average: 83</b>	99 and 104 <b>Average: 102</b>	108 and 117 <b>Average: 113</b>	117 and 127 <b>Average: 122</b>	113 and 121 (72 h) <b>Average: 117</b>

A: Tests with dissolved solids in which stent grafts with a Teflon polymer coating were immersed in the solution.

TABLE 3

FK506 (tacrolimus)	after 1 hour	after 3 h	after 8 h	after 24 h	after 96 h	after 192 h
Active Substance/ Type A Stent 1	14 and 13 <b>Average: 14</b>	62 and 62 <b>Average: 62</b>	92 and 99 <b>Average: 95</b>	148 and 145 <b>Average: 147</b>	145 and 151 <b>Average: 148</b>	195 and 198 <b>Average: 196</b>
	after 1 hour	after 3 h	after 8 h	after 24 h	after 96 h	
A Stent 2	34 and 26 <b>Average: 30</b>	56 and 57 <b>Average: 57</b>	82 and 78 <b>Average: 80</b>	108 and 109 <b>Average: 109</b>	159 and 164 <b>Average: 161</b>	
	after 1 hour	after 3 h	after 8 h	after 24 h	after 96 h	
A Stent 3	12 and 9 <b>Average: 11</b>	47 and 43 <b>Average: 45</b>	101 and 93 <b>Average: 95</b> [sic; should be "97"]	154 and 155 <b>Average: 155</b>	184 and 190 <b>Average: 187</b>	

A: Tests with dissolved solids in which stent grafts with a Teflon polymer coating were immersed in the solution.

TABLE 4

FK506 (tacrolimus)	after 1 hour	after 3 h	after 8 h	after 24 h	after 96 h	
Active Substance/ Type C Stent 1	19 and 20 <b>Average: 20</b>	25 and 26 <b>Average: 26</b>	33 and 33 <b>Average: 33</b>	41 and 39 <b>Average: 40</b>	43 and 38 <b>Average: 41</b>	
	after 1 hour	after 3 h	after 8 h	after 24 h	after 96 h	after 264 h
C Stent 2	20 and 27 <b>Average: 24</b>	21 and 24 <b>Average: 22</b>	26 and 30 <b>Average: 28</b>	34 and 31 <b>Average: 32</b>	37 and 35 <b>Average: 36</b>	85
	after 367 h					
	88 and 94 <b>Average: 91</b>					

C: Tests with i.v. [*in vacuo*] solutions in which stents with polyurethane (SELFX light) were immersed in the solution.

TABLE 5

Paclitaxel	after 1 hour	after 3 h	after 8 h	after 24 h	after 96 h	after 192 h
Active Substance/Type						
A	0.14 and 0.23 <b>Average: 0.19</b>	0.46 and 0.53 <b>Average: 0.50</b>	1.42 and 1.25 <b>Average: 1.34</b>	1.65 and 1.42 <b>Average: 1.54</b>	1.42 and 1.93 <b>Average: 1.68</b>	2.22 and 2.24 <b>Average: 2.23</b>
	0.42 and 0.52 <b>Average: 0.47</b>	0.90 and 0.90 <b>Average: 0.90</b>	1.16 and 1.21 <b>Average: 1.19</b>	2.44 and 2.40 <b>Average: 2.42</b>	2.79 and 2.78 <b>Average: 2.79</b>	
	0.20 and 0.16 <b>Average: 0.18</b>	0.51 and 0.95 <b>Average: 0.73</b>	0.89 and 0.94 <b>Average: 0.92</b>	2.26 and 2.27 <b>Average: 2.27</b>	2.82 and 2.82 <b>Average: 2.82</b>	

A: Tests with dissolved solids in which stent grafts with a Teflon polymer coating were immersed in the solution.

TABLE 6

Cisplatin	after 1 hour	after 3 h	after 8 h	after 24 h
Active Substance/ Type				
A	11.7 and 11.9 <b>Average: 11.8</b>	15.4 and 15.4 <b>Average: 15.4</b>	16.3 and 16.5 <b>Average: 16.4</b>	16.1 and 15.9 <b>Average: 16.0</b>
	5.7 and 5.4 <b>Average: 5.5</b>	7.8 and 7.7 <b>Average: 7.8</b>	9.9 and 9.8 <b>Average: 9.8</b>	10.9 and 11.1 <b>Average: 11.0</b>
	10.0 and 10.0 <b>Average: 10.0</b>	11.4 and 11.8 <b>Average: 11.6</b>	12.2 and 12.3 <b>Average: 12.2</b>	12.4 and 12.2 <b>Average: 12.3</b>

A: Tests with dissolved solids in which stent grafts with a Teflon polymer coating were immersed in the solution.

TABLE 7

Mitoxantrone	after 1 hour	after 3 h	after 8 h	after 24 h
Active Substance/ Type				
A	57 and 86 <b>Average: 71</b>	55 and 52 <b>Average: 54</b>	49 and 47 <b>Average: 48</b>	42 and 49 <b>Average: 45</b>
	70 and 74 <b>Average: 72</b>	80 and 83 <b>Average: 81</b>	80 and 82 <b>Average: 81</b>	72 and 75 <b>Average: 74</b>
	29 and 27 <b>Average: 28</b>	25 and 27 <b>Average: 26</b>	23 and 21 <b>Average: 22</b>	24 and 29 <b>Average: 27</b>

A: Tests with dissolved solids in which stent grafts with a Teflon polymer coating were immersed in the solution.

### Example 3

#### Method of Production (1) for FK506

-- 10 mg of FK506 are dissolved in 3 mL of methanol.

-- The implants are immersed in the solution overnight under vacuum at room temperature.

-- Wash three times for 1 minute with saline solution.

-- Dry overnight.

#### Example 4

New Alternative Method of Production (2) (can be used for FK506 as well as other active substances), Especially for Producing Sterile Stents, Stent Grafts, and/or Stents with a Polymer Surface

- Small injection bottles are used which are not very much larger than the stent.
- Sterile coronary stent grafts (CSG's) are place in the sterile injection bottles under sterile conditions.
- 0.5 mL of sterile-filtered FK506 solution (3.3 mg/mL in methanol) are added to the bottle.
- The bottles are sealed with rubber stoppers.
- The center of the rubber stopper is pierced with a sterile injection needle equipped with a sterile filter.
- The bottles are placed horizontally on a roller apparatus in a desiccator under vacuum.
- The bottles are rolled overnight under vacuum.
- The injection needle is removed.
- No rinsing takes place.
- The sterile CSG's are ready for use.

#### Example 5

A Selection of Possible Active Substances for a Stent that Releases the Active Substance, Especially One with a Plurality of Layers, for example, Stents with a Polymer Surface and Stent Grafts, etc.

[0083] The loading methods are described below as technical approaches.

[0084] The active substances listed below also include derivatives and all types of salts,

enantiomers, racemates, bases, or free acids.

[0085] Of special interest here are stents, stent grafts, and stents with polymer surfaces which contain and thus release at least one, two, or three of the active substances listed below.

[0086] The active substances listed here are divided into Groups 1-3 according to their preferred release profile or release time.

[0087] In this regard, it is also preferred for the stents, stent grafts, or stents with a polymer surface to contain active substance from different groups.

#### **Phase I -- Vasodilation (Group 1)**

##### **Active Substances Which Are Released Within The First 24-72 h After Stent Placement**

###### **Active Substance**

molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, NO donors in general
stimulators of soluble guanylate cyclase, such as BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine)
hydralazine
verapamil, diltiazem, nifedipine, nimodipine, and other $\text{Ca}^{2+}$ channel blockers
captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, and other angiotensin converting enzyme inhibitors
losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, and other antagonists of angiotensin II receptor

#### **Phase II -- Inhibition of Inflammation, Immunosuppression, Promotion of the Cell Growth of Endothelial Cells, Inhibition of Cell Migration (Group 2)**

##### **Active Substances Which Are Released Within The First 2-21 Days After Stent Placement.**

###### **Active Substance**

dexamethasone, betamethasone, prednisone, and other corticosteroids
estradiol-17 $\beta$
FK506 (tacrolimus)
cyclosporin
mycophenolic acid
VEGF, VEGF receptor activators
tranilast
meloxicam, Celebrex, Vioxx, and other COX-2 antagonists
indomethacin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, and other COX-1 inhibitors
plasminogen activator inhibitors-1 and other serpins
thrombin inhibitors, such as hirudin, hirulog, argatroban, PPACK, etc.
interleukin-10

### **Phase III -- Inhibition of Cell Proliferation (Group 3)**

#### **Active Substances Which Are Released Within The First 14 Days to 3 Months Following Stent Placement.**

##### **Active Substance**

sirolimus, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) and other rapamycin derivatives

PDGF antagonists

paclitaxel

cisplatin

vinblastin

mitoxantrone

combreastatin A4

topotecan

methotrexate

flavopiridol

[0088] Local administration of the active substance is achieved by direct release from the surface of a coronary or peripheral stent, which is coated with the active substance. To obtain a surface of a stent which is coated with the active substance, several technological approaches can be employed. Each of these approaches can be carried out to ensure that the active substance is released from the surface either within a short time (hours) or over an extended period of time (days). The release kinetics can be adjusted by specifically modifying the surface, e.g., by means of hydrophobic or hydrophilic side chains of a polymer substrate or a ceramic surface.

#### Ceramic Coating

[0089] An Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> coating (Patent Applications DE 198 55 421, DE 199 10 188, and WO 00/25841) with a porous surface can be coated with active substance (for example, FK506 in quantities between 250 µg and 10 mg) by immersion, spraying or a comparable technique. The dose of the active substance depends on the type of target vessel and the condition of the patient and is selected to ensure that proliferation, migration and T cell response are sufficiently

inhibited without inhibiting the healing process. The active substance can be used in the form of an aqueous or organic solution, for example, in DMSO, DMF, and methanol. After it has been sprayed or immersed (under a weak vacuum), the treated stent is dried, and this procedure is repeated 3-10 times. After the last drying step, the stent is rinsed for 1 min at room temperature in water or isotonic saline solution and then dried again. The content of active substance can be analyzed by standard methods (HPLC, LC-MS) after the active substance has been dissolved out with a suitable solvent.

[0090] The release kinetics can be measured with the use of standard release measuring apparatus.

#### ePTFE Membrane: Stent Graft

[0091] An approach identical to the one described above is used. The active substance is absorbed in the depressions of the porous ePTFE membrane.

#### General Polymer Coating

---

[0092] Various polymers are suitable for loading with active substances: methacrylate polymers, polyurethane coatings, ePTFE coatings. The active substance can either be applied to the final surface (see above) or added directly to the polymerization solution. As far as the remaining details are concerned, this technical approach corresponds to the one already described above.

#### Mechanical Approach

[0093] The mechanical approach is based on holes cut into the stent braces by means of

a cutting laser. These holes can then be filled with active substance. The mechanical approach (using holes) can be combined with a thin biodegradable coating which itself contains the active substance. After an initial release from the biodegradable coating, the active substance can be released over an extended period of time from the holes filled with it. As far as the remaining details are concerned, this technical approach corresponds to the one already described above.

---

## CLAIMS

1. Implant which contains FK506 and optionally at least one other active substance in covalently or noncovalently chemically bonded or physically fixed form.
2. Implant in accordance with Claim 1, characterized by the fact that it is an intracavernous and preferably an intravascular implant.
3. Implant in accordance with Claim 1 or Claim 2, characterized by the fact that the implant is suitable for the treatment or prevention of narrowing or stenosis and preferably the prevention of restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions.
4. Implant in accordance with any of Claims 1 to 3, characterized by the fact that the implant has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands.
5. Implant in accordance with any of Claims 1 to 4, characterized by the fact that the implant has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a polymer and is homogeneous or formed from different strands.
6. Implant in accordance with Claim 5, characterized by the fact that at least one polymer layer completely or partially covers a closed or openwork layer or surface which consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands, preferably a structure that consists of a metal or a metal alloy and, optionally, is lattice-like.
7. Implant in accordance with Claim 5, characterized by the fact that the implant has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands and at least one closed or openwork layer or surface that consists of a polymer and is homogeneous or formed from different strands.
8. Implant in accordance with Claim 7, characterized by the fact that the metal or metal-

alloy layer or surface of this implant is an optionally lattice-like structure made of metal or a metal alloy, and/or that the polymer layer or surface is homogeneously closed or woven and/or impermeable to water and corpuscles, and/or that the layers and surfaces are arranged in the following sequence from the outside to the inside: metal-polymer, polymer-metal, metal-polymer-metal, or polymer-metal-polymer, and/or that either the polymer layer or surface is not chemically (covalently or noncovalently) bonded with the metal or metal-alloy layer or surface, or the polymer layer or surface is bonded with the metal or metal-alloy layer or surface by means of an adhesive.

9. Implant in accordance with any of Claims 5 to 8, characterized by the fact that the polymer is selected from among Dacron; polytetrafluoroethylene (PTFE/Teflon), expandable (ePTFE) or unexpandable; or polyurethane; preferably from among polytetrafluoroethylene (PTFE), expandable (ePTFE) or unexpandable; or polyurethane; and especially ePTFE.

10. Implant in accordance with any of Claims 1 to 9, characterized by the fact that the implant is a stent, a stent graft, a graft, a graft connector, a guide wire, a catheter, or a catheter pump, preferably a stent, a stent graft, a graft, or a graft connector, and especially a stent or a stent graft:

11. Implant in accordance with any of Claims 1 to 10, characterized by the fact that the implant is coated with FK506.

12. Implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10, characterized by the fact that the implant has a ceramic coating, especially one that consists of  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , to which FK506 is bonded.

13. Implant in accordance with any of Claims 5 to 10, characterized by the fact that the implant has a polymer coating, especially one that consists of methacrylate polymers,

polyurethane or PTFE, especially ePTFE, to which FK506 is bonded, or in which FK506 was dissolved before application of the coating.

14. Implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10, characterized by the fact that the metal of the implant has laser-produced depressions that are filled with FK506.

15. Implant in accordance with Claim 14, characterized by the fact that the metal provided with holes filled with FK506 or at least the holes are coated with a biodegradable polymer material, wherein FK506 is optionally bonded to the polymer coating, or FK506 was dissolved in the polymer material before application of the coating.

16. Implant in accordance with any of Claims 1 to 10, which can be manufactured by a method in which

(a) an implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10 is used, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands and which is coated with a ceramic coating, especially  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,

or

(b) an implant in accordance with any of Claims 5 to 10 is used, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a polymer and is homogeneous or formed from different strands,

or

(c) an implant in accordance with any of Claims 1 to 10 is used, which is coated with a polymerized coating or a coating that polymerizes on the surface, especially a coating that consists of methacrylate polymers, polyurethane, or ePTFE,

or

(d) an implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10 is used, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands, wherein the layer or surface has depressions produced by means of a laser, wherein the depressions are filled with FK506, and wherein the implant is then coated with a polymerized biodegradable coating or with a biodegradable coating that polymerizes on the surface,

(e) the implant according to (a), (b), (c), or (d) is then brought into contact with a solution of FK506 in an aqueous or organic solvent, for example, by dripping, spraying, or immersion, possibly under a vacuum,

(f) the implant is then optionally dried, preferably until the solvent of step (e) has been removed,

(g) step (e) is then optionally repeated, optionally followed by step (f), preferably several times, especially 3 to 10 times,

(h) the implant is then optionally rinsed one or more times with water or isotonic saline solution, and

(i) the implant is then optionally dried. - - - - -

17. Implant in accordance with Claim 16, characterized by the fact that in step (e) FK506 is dissolved in alcohol, preferably in methanol, especially in a concentration of 10 mg of FK506 in 3 mL of methanol; and/or that in step (e) the implant is brought into contact with a solution of FK506 in an aqueous or organic solvent by immersing it in said solution under vacuum, preferably overnight; and/or that steps (f) and/or (g) are omitted; and/or that in step (h) the implant is repeatedly washed with saline solution; and/or that in step (i) the implant is dried overnight.

18. Implant in accordance with Claim 16, characterized by the fact that in step (e) the implant, which is preferably sterile, is placed in a preferably sterile container with a stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, for example, an injection bottle, the container is filled with FK506 solution, which is preferably sterile, the container is sealed with the stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, a thin, preferably sterile, air-permeable air tube, for example, a hollow needle, is inserted through the stopper so as to perforate the stopper, a vacuum is applied, and preferably the FK506 solution is stirred, and then, preferably after about 12 h, the thin, preferably sterile, air-permeable air tube is removed; and/or that in step (e) FK506 is dissolved in alcohol, preferably in methanol, especially in a concentration of 33 mg [*sic; should be ".... 3.3 mg .... -- Tr. Ed.*] of FK506 in 1 mL of methanol; and/or that the implant is kept in the preferably sterile, sealed glass container of step (e) until it is ready to be used; and/or that steps (f) to (i) are omitted.

19. Implant in accordance with any of Claims 5 to 10, which can be produced by a method in which FK506 was dissolved in the polymerization material prior to the formation of at least one closed or openwork polymer layer or surface or of a polymer coating of the implant.

20. Implant in accordance with any of Claims 1 to 19, characterized by the fact that after implantation of the implant, FK506 is released.

21. Implant in accordance with Claim 20, characterized by the fact that the release occurs on a delayed basis.

22. Implant in accordance with Claim 21, characterized by the fact that FK506 is released from the implant over a period of 24 h, preferably 48 h, and especially more than 96 h after implantation.

23. Implant in accordance with Claim 21, characterized by the fact that, after implantation, the FK506 is released from the implant

(d) within < 48 h or

(e) over a period of at least 48 h, preferably over a period of at least 7 days, and especially over a period of at least 2 days to as much as 21 days,  
or that

(f) the FK506 is released from the implant according to both release patterns (d) and (e).

[*The use of (d), (e), and (f) in Claim 23 is obviously wrong. In [0053] they used (a), (b), and (c), so we assume that is what they meant to use here -- Tr. Ed.*]

24. Implant in accordance with any of Claims 1 to 23, characterized by the fact that the implant contains at least one additional active substance, preferably a pharmaceutical active substance, especially an active substance chosen from the following groups of active substances and their derivatives:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, or NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); hydralazine; verapamil, diltiazem, nifedipine, nimodipine, or  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers; captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or other corticosteroids; estradiol-17 $\beta$ ; cyclosporin; mycophenolic acid, VEGF, VEGF receptor activators; tranilast; meloxicam, Celebrex, Vioxx, or COX-2 inhibitors; indomethacin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, or COX-1 inhibitors; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins; thrombin

inhibitors, for example, hirudin, hirulog, argatroban, PPACK; or interleukin-10; (Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; cisplatin; vinblastin; mitoxantrone; combretastatin A4; topotecan; methotrexate; flavopiridol; actinomycin D; ReoPro/abciximab or probucol.

25. Implant in accordance with Claim 24, characterized by the fact that if the additional active substance is selected from Group 1, then this active substance is released from the implant within the first 24-72 h after implantation, and/or that if the additional active substance is selected from Group 2, then this active substance is released from the implant within the first 48 h to 21 days after implantation, and/or that if the additional active substance is selected from Group 3, then this active substance is released from the implant within 14 days to 3 months after implantation.

26. Method for producing an implant in accordance with any of Claims 1 to 25 by the following steps:

- (a) an implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal-alloy and is homogeneous or formed from different strands and which is coated with a ceramic coating, especially Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, or
- (b) an implant in accordance with any of Claims 5 to 10, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a polymer and is homogeneous or formed from different strands, or
- (c) an implant in accordance with any of Claims 1 to 10, which is coated with a

polymerized coating or a coating that polymerizes on the surface, especially a coating that consists of methacrylate polymers, polyurethane, or ePTFE,  
or

(d) an implant in accordance with any of Claims 4, 6, and 7 to 10, which has at least one closed or openwork layer or surface that consists of a metal or a metal alloy and is homogeneous or formed from different strands, wherein the layer or surface has depressions produced by means of a laser, wherein the depressions are filled with FK506, and wherein the implant is then coated with a polymerized, preferably biodegradable coating or with a preferably biodegradable coating that polymerizes on the surface,

is used,

(e) the implant according to (a), (b), (c), or (d) is then brought into contact with a solution of FK506 in an aqueous or organic solvent, for example, by dripping, spraying, or immersion, possibly under a vacuum,

(f) the implant is then optionally dried, preferably until the solvent of step (e) has evaporated,

(g) step (e) is then optionally repeated, optionally followed by step (f); preferably several times, especially 3 to 10 times,

(h) the implant is then optionally rinsed one or more times with water or isotonic saline solution, and

(i) the implant is then optionally dried.

27. Method in accordance with Claim 26, characterized by the fact that in step (e) FK506 is dissolved in alcohol, preferably in methanol, especially in a concentration of 10 mg of FK506 in 3 mL of methanol; and/or that in step (e) the implant is brought into contact with a solution of

· FK506 in an aqueous or organic solvent by immersing it in said solution under vacuum, preferably overnight; and/or that steps (f) and/or (g) are omitted; and/or that in step (h) the implant is repeatedly washed with saline solution; and/or that in step (i) the implant is dried overnight.

28. Method in accordance with Claim 26, characterized by the fact that in step (e) the implant, which is preferably sterile, is placed in a preferably sterile container with a stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, for example, an injection bottle, the container is filled with FK506 solution, which is preferably sterile, the container is sealed with the stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, a thin, preferably sterile, air-permeable air tube, for example, a hollow needle, is inserted through the stopper so as to perforate the stopper, a vacuum is applied, and preferably the FK506 solution is stirred, and, then, preferably after about 12 h, the thin, preferably sterile, air-permeable air tube is removed; and/or that in step (e) FK506 is dissolved in alcohol, preferably in methanol, especially in a concentration of 3.3 mg of FK506 in 1 mL of methanol; and/or that the implant is kept in the sterile, sealed glass container of step (e) until it is ready to be used; and/or that steps (f) to (i) are omitted:

29. Method for producing an implant in accordance with any of Claims 5 to 10, in which FK506 was dissolved in the polymerization material prior to the formation of at least one closed or openwork polymer layer or surface or of a polymer coating of the implant.

30. Method for producing implants coated with active substances, which has the following steps:

(a) the implant, which is preferably sterile, is placed in a preferably sterile container with a stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation, for

example, an injection bottle;

- (b) a preferably sterile solution of the active substance, preferably in an organic solvent with a low vapor pressure, especially in alcohol, e.g., methanol or ethanol, is introduced into the container;
- (c) the container is sealed with the stopper which can be perforated and which seals itself after the completion of a perforation;
- (d) a thin, preferably sterile, air-permeable air tube, for example, a hollow needle, is inserted through the stopper so as to perforate the stopper;
- (e) a vacuum is optionally applied, during which the solution of active substance is preferably stirred;
- (f) then, preferably after about 12 h, the thin, preferably sterile, air-permeable air tube is removed; and
- (g) the implant is optionally kept in the preferably sterile, sealed glass container described in step (a) until it is ready to be used.

31. Method in accordance with Claim 30, characterized by the fact that the implant of step (a) has at least one openwork or closed metallic surface or layer, a ceramic coating, a polymer coating, and/or at least one openwork or closed polymer surface or layer.

32. Method in accordance with Claim 30 or Claim 31, characterized by the fact that the implant is a stent, a stent graft, a graft, a graft connector, a stent with a polymer surface, or a catheter.

33. Method in accordance with any of Claims 30 to 32, characterized by the fact that the active substance is selected from among pharmaceutical active substances, for example, immunosuppressants or antibiotics, preferably those that belong to the following groups of active

substances and their derivatives:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, or NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); hydralazine; verapamil, diltiazem, nifedipine, nimodipine, or  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers; captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or corticosteroids; FK506 (tacrolimus); estradiol- $17\beta$ ; cyclosporin; mycophenolic acid, VEGF, VEGF receptor activators; tranilast; meloxicam, Celebrex, Vioxx, or COX-2 inhibitors; indomethacin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, or COX-1 inhibitors; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins; thrombin inhibitors, for example, hirudin, hirulog, argatroban, PPACK; or interleukin-10;

(Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; cisplatin; vinblastin; mitoxantrone; combretastatin A4; topotecan; methotrexate; flavopiridol; actinomycin D; ReoPro/abciximab or probucol;

and that the active substance is selected especially from the following groups:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin or, NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or corticosteroids; FK506

(tacrolimus); VEGF, VEGF receptor activators; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins; (Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; mitoxantrone; combretastatin A4; flavopiridol.

34. Use of an implant in accordance with any of Claims 1 to 25 for the treatment or prevention of vascular narrowing or stenosis, preferably for the prevention of restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions.

35. Use of FK506 for coating or producing an implant to treat or prevent vascular narrowing or stenosis, preferably to prevent restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions.

36. Use in accordance with Claim 35, characterized by the fact that the implant is a stent, a stent graft, a graft, a graft connector, a guide wire, a catheter, or a catheter pump, preferably a stent, a stent graft, a graft, or a graft connector, and especially a stent or a stent graft or a stent with a polymer surface.

37. Use in accordance with Claim 35 or Claim 36, characterized by the fact that the FK506 is bonded or applied to the implant in such a way that it is released from the implant, preferably by delayed action, following implantation.

38. Use of FK506 for the treatment or prevention of vascular narrowing or stenosis, preferably for the prevention of restenosis, especially of coronary or peripheral vascular occlusions.

39. Stent with a polymer surface that contains at least one physiologically and/or pharmaceutically active substance in covalently or noncovalently chemically bonded or physically fixed form.

40. Stent with a polymer surface in accordance with Claim 39, characterized by the fact that the active substance is selected from among pharmaceutical active substances, for example, immunosuppressants or antibiotics, preferably those that belong to the following groups of active substances and their derivatives:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, or NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); hydralazine; verapamil, diltiazem, nifedipine, nimodipine, or  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers; captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or corticosteroids; FK506 (tacrolimus); estradiol-17 $\beta$ ; cyclosporin; mycophenolic acid, VEGF, VEGF receptor activators; tranilast; meloxicam, Celebrex, Vioxx, or COX-2 inhibitors; indomethacin, diclofenac, ibuprofen, naproxen, or COX-1 inhibitors; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins; thrombin inhibitors, for example, hirudin, hirulog, argatroban, PPACK; or interleukin-10;

(Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; cisplatin; vinblastin; mitoxantrone; combretastatin A4; topotecan; methotrexate; flavopiridol; actinomycin D; ReoPro/abciximab or probucol;

and that the active substance is selected especially from the following groups:

(Group 1): molsidomine, linsidomine, sodium nitroprusside, nitroglycerin, or NO donors in general; stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC), for example, BAY 41-2272 (5-(cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine);

captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, or angiotensin-converting enzyme inhibitors; losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, or antagonists of the angiotensin II receptor;

(Group 2): dexamethasone, betamethasone, prednisone, or corticosteroids; FK506 (tacrolimus); VEGF, VEGF receptor activators; plasminogen activator inhibitors-1 or serpins;

(Group 3): sirolimus, rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or rapamycin derivatives; PDGF antagonists; paclitaxel or 7-hexanoyltaxol; mitoxantrone; combretastatin A4; flavopiridol;

and/or that the stent with a polymer surface contains at least two, preferably 2 or 3, physiologically and/or pharmaceutically active substances selected from one of Groups 1 to 3, preferably a maximum of one active substance from any group.

41. Stent with a polymer surface in accordance with Claim 40, characterized by the fact that if the additional active substance is selected from Group 1, then this active substance is released from the implant within the first 24-72 h after implantation, and/or that if the additional active substance is selected from Group 2, then this active substance is released from the implant within the first 48 h to 21 days after implantation, and/or that if the additional active substance is selected from Group 3, then this active substance is released from the implant within 14 days to 3 months after implantation.

---

1 page of drawings attached

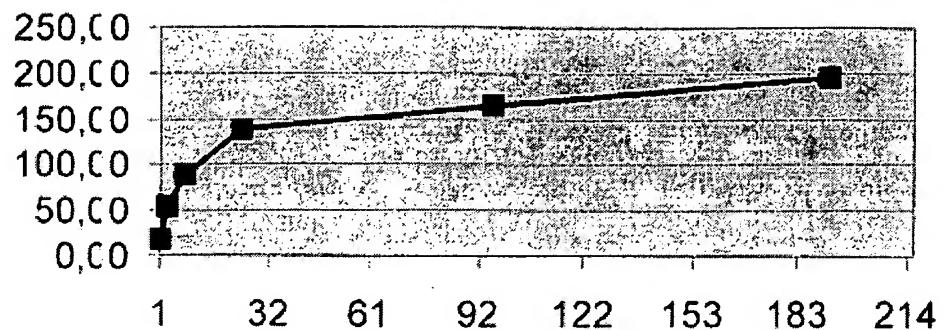


Figure. Release of FK506 from a coronary stent graft (CSG). KEY:  
y-axis =  $\mu\text{g}$  FK506 released; and x-axis = release time (h)